UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N° 395

ETUDE DES PRINCIPAUX CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET SEROLOGIQUES DE L'INFECTION A MYCOPLASMA PNEUMONIAE.

A propos de 44 observations colligées à la clinique des maladies infectieuses (Professeur A. BERTOYE) et de 260 cas recensés dans le service de virologie de l'Institut Pasteur de LYON (Docteur G. A. DENOYEL).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Octobre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Sonia ZEIGER

née le 15 Juin 1955

à LYON 6e (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON

- MEDECINE -

U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N°

ETUDE DES PRINCIPAUX CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET SEROLOGIQUES DE L'INFECTION A MYCOPLASMA PNEUMONIAE.

A propos de 44 observations colligées à la clinique des maladies infectieuses (Professeur A. BERTOYE) et de 260 cas recensés dans le service de virologie de l'Institut Pasteur de LYON (Docteur G. A. DENOYELLE).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Octobre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Sonia ZEIGER

née le 15 Juin 1953

à LYON 8e (Rhône)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. LYON-NORD

Année 1980 - N°

ETUDE DES PRINCIPAUX CARACTERES EPIDEMIOLOGIQUES, CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET SEROLOGIQUES DE L'INFECTION A MYCOPLASMA PNEUMONIAE.

A propos de 44 observations colligées à la clinique des maladies infectieuses (Professeur A. BERTOYE) et de 260 cas recensés dans le service de virologie de l'Institut Pasteur de LYON (Docteur G. A. DENOYEL).

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 22 Octobre 1980

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Sonia ZEIGER

née le 15 Juin 1955

à LYON 6e (Rhône)

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

LYON I.

Président honoraire : M. le Professeur J. BOIDIN.

Président : M. le Professeur D. GERMAIN.
Premier Vice-Président : M. le Professeur M. DUFAY.
Deuxième Vice-Président : M. J.C. DUPLAN, M.A.
Troisième Vice-Président : Melle ECHALLON, étudiante.
Secrétaire Général de l'Université : M. J. RAMBAUD, Administrateur Civil.

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE (U.E.R.)

U.E.R. de Médecine GRANGE-BLANCHE	M. le Professeur Paul ZECH
U.E.R. de Médecine ALEXIS-CARREL	M. le Professeur René MORNEX
U.E.R. de Médecine LYON-NORD	M. Yves MINAIRE, M.C.A.
U.E.R. de Médecine LYON-SUD	M. le Professeur Jean NORMAND
U.E.R. Faculté de Pharmacie	M. le Professeur C.A. BIZOLLON
U.E.R. de Techniques de Réadaptation	M. le Professeur Alain MORGON
U.E.R. de Biologie Humaine	M. Jean-Pierre REVILLARD, M.C.A.
U.E.R. E.P.S.	M. Albert MILLON, Prof. d'E.P.S.
U.E.R. Faculté d'Odontologie de Lyon	M. le Professeur Jean PARRET
U.E.R. de Mathématiques	M. le Professeur Philippe PICARD
U.E.R. de Physique	M. le Professeur Jean DELMAU
U.E.R. de Chimie et Biochimie	Madame Annick VARAGNAT, M.A.
U.E.R. des Sciences de la Nature	M. le Professeur Yves LEMOIGNE
U.E.R. de Sciences Physiologiques	Melle le Professeur J.F. WORBE
U.E.R. de Physique Nucléaire	M. le Professeur Mark GUSAKOW
I.U.T. I	M. le Professeur Albert VILLE
I.U.T. II	M. J. GALLET, Directeur ENSAM
Observatoire de Lyon	M. G. MONNET, Astronome Adjoint
U.E.R. de Mécanique	Melle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

***

EXAMINATEURS DE LA THESE :

Président : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Assesseurs : Monsieur le Professeur F. LARBRE
Monsieur le Professeur R. TOURAINE
Monsieur le Docteur J.L. BERTRAND, Maître de Conférences agrégé

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554204_0014

A mes parents *avec toute ma tendresse et ma reconnaissance*

A Elena

A Laura et Jean-Paul

A Adeline

A ma grand-mère, mon grand-père et toute ma famille

A tous mes amis.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. BERTOYE

Nous le remercions de la confiance qu'il nous a témoignée en nous permettant de réaliser ce travail et en acceptant de présider notre jury de thèse.

Pendant le stage passé dans son service, nous avons particulièrement apprécié sa profonde gentillesse, son goût de l'anecdote et ses qualités de maître.

Nous le prions de trouver ici l'expression de notre respectueuse reconnaissance et de notre attachement.

A NOS JUGES

A Monsieur le Professeur F. LARBRE

Nous avons eu la grande joie d'effectuer un stage dans son service.

Nous avons admiré en particulier ses merveilleux dons de pédagogue, son amour profond des enfants, sa grande culture.

Nous sommes sincèrement touchée par l'honneur qu'il nous fait de vouloir bien siéger dans notre jury.

Nous l'en remercions vivement et lui assurons notre respect et notre gratitude.

A Monsieur le Professeur R. TOURAINE

Bien que n'ayant eu le plaisir de faire partie de ses élèves, nous lui avons demandé de vouloir bien juger ce travail sachant que son sujet l'intéressait.

C'est un honneur auquel nous sommes sensible et nous l'en remercions sincèrement.

A Monsieur le Docteur J.L. BERTRAND, Maître de Conférences Agrégé

Nous avons eu l'occasion pendant notre stage d'apprécier à maintes reprises sa patience et ses conseils.

Nous le remercions de s'être intéressé aux progrès de notre travail et de siéger dans notre jury.

Qu'il soit assuré de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur D. PEYRAMOND

Grâce à lui, nous avons eu le grand plaisir de traiter un sujet passionnant. Nous le remercions de la confiance qu'il nous a faite en nous proposant ce travail et nous espérons en avoir été digne.

Nous le remercions également pour son aide précieuse, sa disponibilité à notre égard et ses conseils.

Nous tenons à lui témoigner notre plus sincère et respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Docteur G.A. DENOYEL

A plusieurs reprises, nous avons travaillé dans son service pour réaliser une partie de notre thèse. Nous le remercions vivement pour toutes les facilités qu'il nous a faites, pour son aimable disponibilité, pour sa confiance.

Nous lui exprimons notre profonde gratitude.

PLAN

INTRODUCTION

TABLEAU DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

CHAPITRE I.
HISTORIQUE

CHAPITRE II.
TAXONOMIE

CHAPITRE III.
BIOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE

1. Caractères morphologiques
2. Caractères biochimiques
3. Caractères antigéniques : structure de surface du M.P.
4. Parasitisme de surface des cellules de mammifères par le M.P.
5. Réponse de l'hôte à l'infection par le M.P.

CHAPITRE IV.
MOYENS DE DIAGNOSTIC

Avant-Propos.

1. Isolement, culture, identification du M.P.
   1-1- le milieu de culture
   1-2- incubation
   1-3- surveillance des cultures
   1-4- identification.
2. Diagnostic sérologique.
   2-1- réactions non spécifiques
   2-2- réactions spécifiques.

CHAPITRE V.

ETUDE DES OBSERVATIONS COLLIGEES DE 1977 A 1979 A LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES DE L'HOPITAL DE LA CROIX-ROUSSE.

Avant-Propos.

1. **Généralités.**
   1-1- répartition des cas en fonction du sexe
   1-2- répartition des cas en fonction de l'âge
   1-3- répartition des cas en fonction des saisons
   1-4- incubation.
2. **Etude sérologique.**
   2-1- séroconversion et/ou ascension du titre des AC de 4 fois le titre initial.
   2-2- titre isolé ⩾ 64 ou titre ⩾ 64 sur plusieurs prélèvements successifs.
   2-3- diminution du titre des AC de 4 fois le titre initial.
   2-4- temps moyen d'existence des AC.
3. **Distribution des manifestations cliniques.**
4. **Etude des cas particuliers.**
5. **Part de responsabilité du M.P. dans les pneumopathies d'allure virale.**
6. **Aspects radiologiques pulmonaires.**
   6-1- localisation
   6-2- aspect
   6-3- lésions associées.
7. **Manifestations neurologiques.**
   7-1- tableaux cliniques
   7-2- âge
   7-3- sexe
   7-4- fréquence des associations d'affections des voies aériennes supérieures ou des voies aériennes inférieures.
   7-5- intervalle moyen entre les signes respiratoires et les signes neurologiques.
   7-6- séquelles
   7-7- mortalité
   7-8- association M.P. - autres agents infectieux
   7-9- évolution et traitement.
8. **Manifestations dermatologiques.**
9. **Complications intercurrentes**
10. **Mortalité - séquelles - récidives**
11. **Rôle du terrain.**
12. **Association M.P. - autres agents infectieux.**
13. **Influence du traitement.**

CHAPITRE VI.

ETUDE DES 260 CAS RECENSES EN 3 ANS DANS LE SERVICE DE VIROLOGIE DE L'INSTITUT PASTEUR.

Avant-Propos.

1. Généralités.
   1-1- âge
   1-2- sexe
   1-3- répartition saisonnière.
2. Distribution des manifestations cliniques.
3. Localisation des pneumopathies.
4. Association M.P. - autres agents infectieux.

CHAPITRE VII.

ETUDE COMPARATIVE DES TRAVAUX PUBLIES LES PLUS RECENTS.

1. Données générales épidémiologiques.
2. Distribution des manifestations cliniques dues au M.P. dans une population triée sur des critères sérologiques.
3. Part de responsabilité du M.P. dans les P.P. d'allure virale.
4. Aspects radiologiques pulmonaires.
5. Manifestations neurologiques.
6. Manifestations cardiaques.
7. Manifestations dermatologiques.
8. Manifestations articulaires.
9. Manifestations rénales.
10. Manifestations pancréatiques.
11. Mortalité - séquelles - récidives.
12. Rôle du terrain dans la gravité de l'infection à M.P. et dans son pronostic.
13. Association M.P. - autres agents infectieux.

CHAPITRE VIII.

TRAITEMENT.

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE.

***

INTRODUCTION

Le Mycoplasma Pneumoniae (M.P.), 2ème agent responsable de pneumopathie dite de type viral après le Myxovirus Influenza A, est impliqué également dans de nombreuses manifestations pathologiques extrarespiratoires. Cette découverte est relativement récente (une quinzaine d'années environ) car elle n'a été faite que grâce aux progrès des réactions de détection des anticorps élaborés par l'hôte agressé contre l'agent infectant.

Ainsi, on a vu se dessiner petit à petit une approche étiologique plus précise de certaines manifestations neurologiques, dermatologiques, cardiaques et de plus en plus, les publications ont cité le nom du M.P.

Cet agent, bactérie et non pas virus, a pourtant une caractéristique intéressante que possède ce dernier, à savoir un mystérieux potentiel d'ubiquité qui en fait un objet passionnant d'études diversifiées, de plus en plus approfondies visant à résoudre le problème des affections à étiologie indéterminée.

Le but de notre propos n'est pas de faire une encyclopédie sur le M.P. mais de faire ressortir les éléments les plus intéressants concernant sa physiopathologie, son épidémiologie, ses principales expressions cliniques, les moyens de diagnostic.

Certains chapitres seront volontairement passés sous silence ou juste effleurés. Nous insisterons en effet surtout sur les manifestations respiratoires, neurologiques, cardiaques, dermatologiques. Nous aborderons le problème de la pathologie rénale, articulaire, pancréatique, du rôle du terrain dans le pronostic, du traitement, mais nous ne parlerons pas des troubles biologiques observés lors de l'infection à M.P., ni de la vaccination.

Pour cette étude, nous allons nous aider de 44 observations répertoriées en 3 ans (1977 - 1978 - 1979) à la clinique des maladies infectieuses de l'hôpital de la Croix Rousse (Pr. A. Bertoye, Pr. Ag. J.L. Bertrand) et de 260 cas recensés dans le service de virologie de l'institut Pasteur de Lyon (Dr. G.A. Denoyel). Nous en distinguerons les éléments les plus remarquables et les comparerons ensuite à ceux publiés dans la même période par les auteurs essentiellement français et anglo-saxons.

***

TABLEAU DES PRINCIPALES ABREVIATIONS

M.P.	:	Mycoplasma Pneumoniae
F.C.	:	Fixation du Complément
Ag.	:	Antigène
AC	:	Anticorps
M	:	Masculin
F	:	Féminin
PAP	:	Pneumonie Atypique Primitive
PP	:	Pneumopathie
PRN	:	Polyradiculonévrite
VAS	:	Voies Aériennes Supérieures
ACFC	:	Anticorps fixant le Complément
AF	:	Agglutinines Froides
GR	:	Globules Rouges
ME	:	Microscopie Electronique
Rx P	:	Radiographie Pulmonaire.

***

CHAPITRE I.

HISTORIQUE

En 1898, NOCARD et ROUX étudièrent une maladie contagieuse des bovidés, la péripneumonie. Aucun germe n'était visible dans la sérosité pulmonaire mais si l'on cultivait ce liquide pendant 15 à 20 jours en sac de roseau dans le péritoine du lapin, "l'examen microscopique y montre à très fort grossissement une infinité de petits points réfringents et mobiles d'une si grande ténuité qu'il est difficile d'en déterminer exactement la forme", et ce liquide transmettait la maladie (74) (48).

On appela alors ces agents des PPLO (Pleuropneumonia like organisms) car on en retrouva dans de nombreuses infections animales.

Ce n'est qu'à partir de 1929, sur proposition de NOWAK, que ces microorganismes furent appelés des mycoplasmes (75).

Au cours de la dernière guerre mondiale s'est individualisée une pneumopathie endémo-épidémique, d'évolution aigue mais bénigne, sévissant particulièrement aux USA dans les camps militaires et qui fut dénommée par REIMAN (84 a) et par FINLAND (28 a) pneumonie atypique primitive (PAP). Elle est retrouvée dans de nombreux pays. Il s'agit plus d'un syndrome radioclinique que d'une maladie, laissant au 2ème plan la pneumonie pneumococcique.

Les progrès des cultures cellulaires ont permis le démembrement de la PAP en favorisant l'isolement de nouveaux virus (virus influenzae et parainfluenzae, adenovirus, virus respiratoire syncitial ...). Ainsi, subsistait un dernier sous-groupe d'étiologie indéterminée auquel on réserva désormais le terme de PAP et caractérisé uniquement par l'existence d'agglutinines froides et d'agglutination vis-à-vis du streptocoque MG.

Les crachats des malades classés dans ce groupe, filtrés sur bougie, transmettaient la maladie à l'homme : l'origine virale semblait donc démontrée d'autant plus qu'en 1944, Eaton avait réussi à isoler, assez irrégulièrement il est vrai, à partir de secrétions rhinopharyngées provenant de malades atteints de PAP, un agent infectieux cultivable sur oeuf embryonné dont l'inoculation au hamster ou au rat du coton provoquait une pneumonie qui pouvait être prévenue par le sérum de convalescent de PAP. La chlortétracycline agissait favorablement sur les lésions pulmonaires du rat du coton et inhibait la culture de l'agent sur l'embryon de poulet.

En 1957, LIU, par immunofluorescence indirecte, montrait la présence de l'agent d'EATON dans le cytoplasme des cellules épithéliales bordantes de la trachée, des bronches et des alvéoles pulmonaires de l'embryon de poulet infecté. Le titrage des AC était désormais possible et LIU démontrait que 80 à 90 % des malades convalescents de PAP à AF élaboraient des AC pour l'agent d'EATON.

Puis GOODBURN et MARMION (1961) mettaient en évidence après coloration au Giemsa de coupes de trachée d'embryon de poulet infecté par l'agent d'EATON, de minuscules corps coccobacillaires surtout extracellulaires groupés à la surface des cellules de la couche muqueuse de l'épithélium bronchique. Il existait également de petits éléments intracellulaires qui ne formaient pas de colonies.

Ces auteurs démontrèrent la sensibilité de ces agents aux sels d'or alors que les myagawanelles et les virus y sont résistants.

D'autre part, l'étude des caractères morphologiques et biochimiques faisaient de l'agent d'EATON un mycoplasme, agent assimilé en définitive à une bactérie.

Pendant longtemps, on avait pensé, que les mycoplasmes étaient des formes L d'agents bactériens (KLINE BERGER - NOBEL, 1935 (46)) mais s'il est possible d'obtenir une hybridation complète de l'ADN de la forme L et de la bactérie qui lui a donné naissance, les mycoplasmes ne dérivent en revanche d'aucune bactérie connue et l'on a jamais réussi à hybrider leur ADN avec aucun ADN bactérien. Ce sont donc des bactéries particulières et autonomes.

***

CHAPITRE II.

TAXONOMIE

Le M.P. avec les autres mycoplasmes étaient d'abord rangés dans la classe des Schizomycètes.

Maintenant, ils font partie des Mollicutes (Moli cutis : peau molle).

D'après la classification de FREUNDT et EDWARD (24) (25), **deux familles** sont individualisées :

— les MYCOPLASMATACEAE (nécessitent des stérols pour leur croissance),
— les ACHOLEPLASMATACEAE (ne nécessitent pas de stérols).

La 1ère famille possède 2 genres : Mycoplasma et Ureaplasma.
La 2ème famille possède 1 genre : Acholéplasma.

Le genre Mycoplasma comprend plusieurs espèces dont 8 sont retrouvées chez l'homme :

- M.P.
- M. orale type 1 - 2 - 3
- M. salivarium
- M. hominis
- M. fermentans
- M. lipophilum

ainsi qu'1 Uréaplasma :
uréaplasma uréalyticum urethritis (anciennement dénommé Mycoplasma TINY).

***

CHAPITRE III.

BIOLOGIE – PHYSIOPATHOLOGIE

1 - Caractères morphologiques.

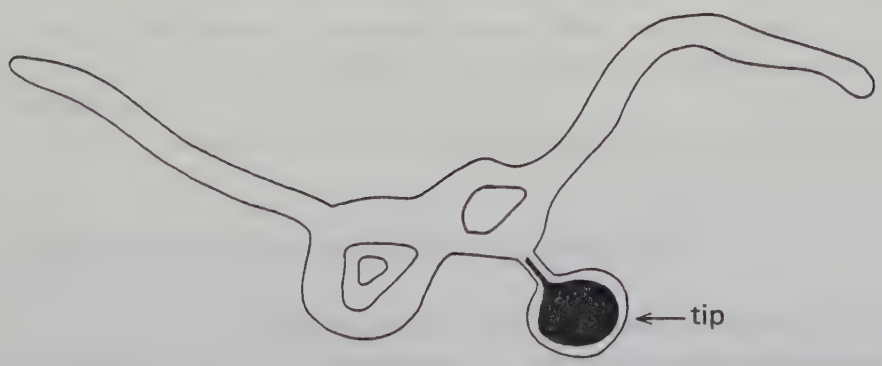
Comme les autres mycoplasmes, les M.P. sont des microorganismes de très petite taille dont les unités minimales reproductrices, ou corpuscules élémentaires, se situent autour de 100 à 300 nm de diamètre. Ils ne possèdent pas la paroi rigide caractéristique des bactéries, ce qui explique leur grande plasticité et la possibilité de se présenter sous des aspects très variés : formes coccoïdes, allongées, spiralées, bourgeonnantes ou filamenteuses (BORREL avait proposé le nom d'Asterococcus mycoïdes en 1910).

Outre les corpuscules élémentaires qui apparaissent au ME comme des granules arrondis, on peut observer des éléments plus volumineux de 0,5 à 1 micron de diamètre dans lesquels on distingue une structure interne avec ribosomes, réticulum nucléaire central constitué d'ADN, plages denses analogues à des corpuscules élémentaires.

Les mycoplasmes possèdent une membrane limitante très fine de 75 à 100 angström d'épaisseur, à 3 feuillets : 2 zones opaques séparées par une zone claire, celle-ci composée essentiellement de cholestérol non synthétisable par les microorganismes.

Ultrastructure :

BIBERFELD G. et BIBERFELD P. (4) décrivirent des formes filamenteuses de M.P. se terminant par une structure arrondie avec souvent un élément spécialisé ou "tip" consistant en une baguette dense aux électrons entourée d'un cytoplasme clair et se terminant par un épaississement en forme d'assiette.



Sur milieux gélosés adéquats, l'aspect des colonies de mycoplasmes est caractéristique : zone centrale dense incrustée dans la gélose avec mince collerette périphérique transparente parfois vacuolaire ou réticulée (aspect en "oeuf sur le plat"), qui fait défaut dans le cas du M.P.

Le diamètre des colonies est compris entre 200 et 500 microns (colonies dites larges) (48) (86).

Les mycoplasmes peuvent également croître en cultures cellulaires, le plus souvent sans dommage apparent, mais parfois en provoquant un effet cytopathogène transmissible en série (comme les virus). Les lésions nucléaires n'ont rien de spécifique mais les colonies sont visibles sous forme de petits amas roses extracellulaires collés aux cellules ou intracytoplasmiques (77). Cet effet cytopathogène tiendrait plus à l'épuisement du milieu en certains amino-acides et en particulier à l'arginine. Mais il semblerait que ce sont surtout les mycoplasmes saprophytes de la cavité buccale de l'homme (surtout M. orale) qui en soient responsables.

2 - Caractères biochimiques.

Ils sont intéressants à connaître car ils permettent l'identification des espèces.

Certains caractères du M.P. sont communs aux autres espèces comme :

— nécessité d'un apport de cholestérol pour les synthèses membranaires,
— incubation à 35-37°,
— cultures en atmosphère humide,
— résistance aux bétalactamines.

Mais surtout, certaines propriétés sont spécifiques :

— culture en milieu alcalin avec PH entre 7,6 et 8 (PH optimum un peu plus bas pour les autres mycoplasmes)
— en aérobiose ou mieux dans une atmosphère à 5 % de CO_2 (seul M. hominis demande la même condition)
— fermente le glucose (comme M. fermentans)
— est totalement résistant au bleu de méthylène
— possède une hémolysine soluble de type beta active sur les hématies de cobaye (seul Acholéplasma laidlawii donne une hémolyse identique)
— les colonies de M.P. hémadsorbent les G.R. de différentes espèces : ceux-ci se fixent à la surface de la colonie et dans un 2ème temps se lysent
— réduit le chlorure de triphényl tétrazolium en aerobiose (comme Acholéplasma laidlawii)
— parmi les mycoplasmes à larges colonies, il est seul sensible à l'érythromycine (77).

3 - Caractères antigéniques : structure de surface du M.P.

La connaissance de ces notions permet de mieux comprendre les techniques sérologiques employées et la préparation d'Ag de plus en plus purifiés utilisés dans les réactions.

KENNY, le premier, en 1965, a observé que les produits à activité antigénique sont solubles dans les solvants organiques (alcool, éther, chloroforme) ce qui indique que les Ag sont de nature lipidique ou associés à des lipides.

Dans son étude, il s'agissait d'Ag utilisables dans la réaction de FC.

Puis PRESCOTT, SOBESLAVSKY et Coll (1966) par différents procédés physico-chimiques isolèrent à partir des microorganismes plusieurs fractions lipoprotidiques, lipidiques et polysaccharidiques. Ils conclurent que l'activité fixant le C. était possédée par les composants lipidiques qui, injectés au lapin ou au cobaye sont très faiblement immunisants mais qui unis à des protéines le deviennent modérément ou fortement.

Les fractions protéiques montrent une activité dans l'hémagglutination indirecte (cf. description de la réaction dans le chapitre IV-2). Le composant protéique est responsable de la sensibilisation des GR tannés. Mais les lipides sont tout de même nécessaires. Ils réagissent avec les AC du malade agglutinant les GR tannés et bloquent l'hémagglutination. Si on enlève les agents lipidiques des fractions lipoprotidiques, celles-ci perdent beaucoup de leur activité dans la réaction (6).

Dans une publication de 1970, RAZIN et Coll (83) à leur tour, démontrent l'importance des glycolipides comme déterminants antigéniques responsables de la production des ACFC et agglutinants, inhibiteurs de métabolisme et de croissance.

A noter aussi les études de BRUNNER, SCHIEFER et KRAUSS (10) : ces auteurs produisirent des AC spécifiques contre des cellules entières de M.P., contre des glycolipides purifiés de membrane et contre les protéines membranaires, chez des lapins puis utilisèrent ces antisérums dans la réaction de FC afin de déterminer quels AC sont responsables de la mort et de la lyse des M.P. L'antisérum de glycolipides membranaires de M.P. avait un effet très marqué de mort alors que l'antisérum de protéines membranaires ne montrait pas de baisse significative de la viabilité. Les résultats suggèrent que les glycolipides sont situés sur la **surface** de membrane car ils sont accessibles aux AC spécifiques.

Quant aux polysaccharides ou hydrates de carbone contenant des unités de galactose et de glucose, ils sont aussi situés sur la surface membranaire. Ils sont probablement liés à des lipides.

On a aussi émis l'hypothèse que des groupes de surface membranaire ionisés sont impliqués dans l'interaction hôte-parasite (33) (43).

Ces sites anioniques furent recherchés en ME en utilisant un dérivé polycationisé de ferritine qui s'unit électrostatiquement aux sites sur la surface des membranes de MP non fixées ou fixées par glutaraldehyde (87).

La ferritine était répartie uniformément sur la surface entière de la cellule ; les sites anioniques disparaissaient au niveau des défects lipidiques. Dans ces sites ont pu être identifiés des groupes phospholipidiques.

Ainsi l'interaction hôte-parasite peut se faire par attraction électrostatique (10).

4 - Parasitisme de surface des cellules de mammifères par le M.P.

SOBESLAVSKY, PRESCOTT et CHANOCK notèrent dès 1968 l'attachement du M.P. aux récepteurs acides neuraminiques des cellules épithéliales respiratoires (90).

Ces auteurs suggèrent que l'affinité du M.P. pour l'épithélium respiratoire, unique parmi les mycoplasmes pathogènes pour l'homme, peut jouer un rôle dans la virulence car ce type de lésion procure une occasion inhabituelle pour le péroxyde secrété par le microorganisme d'attaquer la membrane cellulaire épithéliale sans être rapidement détruit par une catalase ou péroxydase présentes dans les liquides extracellulaires du corps.

Nous avons déjà vu que le M.P. prenait parfois une forme filamenteuse avec un organelle particulier : le tip.

BREDT (7) (8) montra au microscope en contraste de phase que les M.P. étaient mobiles quand ils étaient cultivés en milieu liquide sur des surfaces de verre.

BREDT démontra également que le tip était la pièce guide dans le mouvement.

Les cellules apparaissaient la plupart en forme de goutte avec la zone élargie en avant. On n'observait pas de changement de direction. Le tip à peine visible pointait dans la direction du mouvement. Il était suivi de la "tête" arrondie qui semblait contenir la plupart du matériel cellulaire et qui se terminait par une sorte de queue allongée. Les cellules adhéraient au verre par leur tip ou peut-être par l'ensemble tip-tête.

La queue ne semblait avoir aucun rôle dans l'adhésion.

Grâce à des expériences sur des cultures de fragments de trachées, certains auteurs ont pu étudier les modalités de réponse des cellules de l'hôte à une agression par le M.P. (21) (69) (41). Deux points sont à signaler :

a) attachement des M.P. par leur tip à un récepteur membranaire associé à l'acide sialique sur les cellules épithéliales respiratoires avec pour conséquence

b) un fonctionnement anormal précoce des cellules parasitées : inhibition de la synthèse des protéines et de l'acide ribonucléique, altération des organelles cellulaires et arrêt de l'activité ciliaire.

Parmi ces auteurs, P.C. HU, A.M. COLLIER et J.B. BASEMAN ont réalisé une étude originale sur l'interaction M.P. virulent — culture de trachée d'hamster avec mise en évidence d'une protéine membranaire à la surface du M.P. responsable de son attachement à l'épithélium respiratoire (42).

Pour cela, ils ont fait agir différentes enzymes sur les cultures de trachée infectées : d'abord de la lipase brute, ce qui a entraîné une réduction de la liaison des M.P. aux anneaux trachéaux, puis des lipases et phospholipases purifiées ce qui n'a rien changé.

Ils en ont déduit que le facteur de fixation était sensible à une enzyme contenue en tant qu'impureté dans la lipase brute (certainement une protéase like).

D'autres essais montrèrent qu'il s'agissait de la trypsine et que si on réincubait les souches traitées par cette enzyme pendant plusieurs heures dans un milieu de culture frais, il y avait régénération du facteur de liaison.

Puis les auteurs étudièrent par électrophorèse sur gel les protéines des microorganismes normaux et traités par la lipase brute ou la trypsine.

Deux bandes importantes de protéines nommées P_1 et P_2 sont considérablement réduites après traitement enzymatique pendant qu'on a une majoration de la bande P_3.

Si on fait agir en même temps un inhibiteur de la Trypsine, on n'a pas de modification des bandes.

D'autre part, si on ajoute de l'érythromycine dans le milieu de culture frais de réincubation, il n'y a pas de régénération de P_1.

Cela est encore une preuve de la nature protéique du facteur de liaison puisque l'érythromycine est connue pour inhiber les synthèses protéiques des M.P.

P_1 est complètement restaurée en 6 heures, délai également nécessaire pour observer à nouveau l'attachement des M.P. aux cellules trachéales.

P_2 est restaurée plus vite et les taux de P_3 redescendent aux valeurs normales en 6 à 9 heures.

P_1 et P_2 sont bien situées en surface des M.P. puisqu'elles sont réduites par la trypsine sans qu'il y ait baisse de la viabilité des microorganismes.

La fraction P_1 semble donc être le principal facteur de fixation et P_3 peut être un produit de dégradation de P_1.

Ces contacts étroits entre les membranes des M.P. et les cellules de l'hôte font suggérer l'existence de mécanismes immunitaires locaux telles une secrétion d'AC et une immunité à médiation cellulaire.

L'identification et la purification de composants membranaires de M.P. virulents pourraient peut-être permettre la confection de vaccins.

5 - Réponse de l'hôte à l'infection par le M.P.

De nombreuses expériences ont été réalisées sur des cultures de trachée infectées par des M.P. ou sur des animaux inoculés par voie intranasale.

En 1964-1965, DAJANI et Coll. ont fait une étude sur des hamsters dorés infectés par voie nasale, tués 10 à 14 jours après : elle mit en évidence des infiltrats péribronchiques et bronchiolaires, périvasculaires, des infiltrats septaux avec prédominance de cellules rondes, la structure basale du parenchyme n'étant pas modifiée. On put détecter en immunofluorescence des mycoplasmes à la surface de l'épithélium des grosses bronches.

En 1967, MAISEL et Coll procédèrent à l'autopsie d'une femme de 70 ans décédée de pneumonie à mycoplasme. Le test de COOMBS était positif. Ils observèrent de multiples thromboses intravasculaires et infarcissement de différents organes (foie, rein), un épaississement des parois alvéolaires et des infiltrats péribronchiques contenant des lymphocytes, plasmocytes et macrophages.

C'était des lésions de pneumonie interstitielle, de bronchite, bronchiolite aigue, pas différentes de celles des autres infections virales.

On peut citer l'étude de BRUNNER et Coll (10) sur des hamsters et cochons de Guinée.

Chez les animaux inoculés par voie nasale, les M.P. furent retrouvés dans les poumons de 12 à 20 semaines après et on détecta les microorganismes dans les VAS encore de 1 à 3 semaines après leur disparition des poumons.

Au niveau des poumons, on observa des infiltrats péribronchovasculaires à petites cellules.

Mais plus intéressantes sont les études à la recherche d'une production d'interféron induite par les M.P.

Différents essais ont été entrepris par inoculation de M.P. à des souris, à des cultures cellulaires, à des leucocytes humains, à du tissu embryonnaire.

Les résultats sont parfois opposés.

RINALDO mit en évidence des taux élevés d'interféron dans le sérum de souris inoculées par des M.P. par voie intrapéritonéale.

Cela n'a pas été retrouvé par SOKHEY et Coll (92). Cet auteur ne trouva pas non plus de production d'interféron par les cultures de cellules embryonnaires à la différence de CANTELL, CARTER, SPINA.

On peut expliquer ces résultats contradictoires peut-être par le fait que les souches de M.P. étaient différentes. Il serait intéressant d'utiliser des souches virulentes et atténuées afin de les comparer.

Cela peut s'expliquer aussi par le fait qu'il faut une phase de croissance intracellulaire pour induire la production d'interféron. Or des études en ME n'ont montré que rarement la présence du M.P. à l'intérieur des cellules.

En revanche, les leucocytes humains phagocytent rapidement les M.P. et ainsi que RINALDO, SOKHEY a observé des taux maxima d'interféron le 2ème jour suivant l'inoculation.

SOLOVIEV et BEKTEMIROV avancèrent que les inducteurs non viraux d'interféron ne stimulent pas la production mais libèrent de l'interféron préformé accumulé dans les leucocytes (on peut se demander alors pourquoi il existe un intervalle entre l'inoculation et le pic de secrétion d'interféron) (92).

Il faut aussi considérer le cas des sujets porteurs d'un déficit immunitaire. Ceux-ci semblent présenter des tableaux cliniques pulmonaires sévères contrastant avec des images radiologiques quasi normales ce qui fait poser la question de l'existence d'une réaction immunitaire locale se traduisant par des lésions pulmonaires macroscopiques (30). Cette hypothèse est également évoquée par PUTMAN, COLLIER, DE VOS.

Enfin, on s'est posé la question d'une éventuelle hypersensibilité retardée consécutive à l'infection par un mycoplasme.

LEVENTHAL et Coll puis FERNALD (27) ont montré que les lymphocytes périphériques des sujets ayant contracté une infection par le M.P. sont stimulés en présence de ses antigènes.

Chez le hamster inoculé par voie intranasale, la migration des macrophages est inhibée et la réaction cellulaire du processus inflammatoire qui accompagne l'infection pulmonaire et la réinfection suggère la formation de rosettes.

Des processus inflammatoires immunopathologiques accompagneraient donc volontiers l'infection mycoplasmique.

Les jeunes enfants de moins de 5 ans font beaucoup plus fréquemment des infections des VAS que de véritable pneumopathie. On peut penser que le 1er contact avec le M.P. sensibilise l'organisme et qu'une réinfection déclenche alors une véritable pneumopathie.

Remarque :

Certains auteurs ont évoqué l'existence d'une toxine excrétée par le M.P. et responsable des lésions en particulier extrarespiratoires, à la façon de l'exotoxine du Mycoplasma neurolyticum, mais on n'en a jamais pu faire la preuve. On peut tout au plus avancer l'hypothèse d'un processus endotoxinique expliquant la diffusion des lésions avec possibilité de CIVD (à la manière des chlamydia). (78b).

***

CHAPITRE IV.

MOYENS DE DIAGNOSTIC

Le diagnostic peut être direct par isolement d'un M.P. dans un produit pathologique mais il ne sera pas suffisant. On ne peut en effet affirmer une mycoplasmose récente que si l'on met en évidence une élaboration récente d'AC spécifiques par l'organisme infecté. Le diagnostic sérologique est donc primordial.

Nous allons donc dans un 1er temps rappeler quelques notions de culture et d'identification du M.P., puis les techniques sérologiques les plus souvent employées, enfin décrire les méthodes les plus récentes qui ne sont souvent qu'au stade de l'expérimentation et qui tentent d'aborder un autre aspect des mécanismes de défense de l'organisme à une agression par le M.P., à savoir la création d'une immunité locale.

1 - Isolement, culture, identification du M.P.

Le M.P. a surtout été retrouvé dans des prélèvements de gorge ou des secrétions bronchiques.

Il n'a été qu'exceptionnellement retrouvé dans le liquide péricardique, le sang (70), le liquide de bulles cutanées (19) (59), le LCR (29), un prélèvement auriculaire (89), le liquide synovial (97), un abcès tuboovarien (98) par M. THOMAS.
(ce dernier isola le M.P. à partir de pus prélevé en peropératoire après un traitement de 15 jours à base de tétracyclines, érythromycine, gentamycine. La malade avait présenté 2 semaines avant la poussée d'annexite une pneumonie. Les ACFC étaient passés de 1/8 à 1/1024. On peut se demander si le M.P. était à l'origine de l'annexite ou bien si, par voie sanguine à partir du foyer pulmonaire il a colonisé un tissu annexiel altéré devenant ainsi résistant à la thérapeutique et pouvant se multiplier en grande quantité).

L'isolement du M.P. est peu fréquent par rapport au nombre de diagnostic établis par la sérologie. Les raisons sont nombreuses :

- prélèvements non systématiques, peu précautionneux
- milieux de culture de qualité insuffisante
- M.P. fragile, sensible aux antibiotiques
- cultures longues, résultats tardifs

et de plus, on ne peut pas affirmer une mycoplasmose sur l'unique argument d'un isolement positif.

Pourtant, en cas de syndrôme fébrile inexpliqué, l'enquête bactériologique devrait comprendre la recherche de mycoplasme.

On trouverait également plus de résultats positifs chez les immunosupprimés, les leucémiques.

Mais il faut rappeler que les mycoplasmes sont peu résistants et qu'il faut soit inoculer directement les milieux de culture avec les prélèvements, soit décharger ceux-ci dans un milieu de transport approprié contenant protéines et pénicilline, et si le délai avant la mise en culture est long, conserver le milieu à – 70°.

1 - 1 - Le milieu de culture (77).

Il comporte :

– un bouillon de base (macération de coeur de boeuf additionnée de peptone et de NaCL commercialisée par DIFCO)

– des enrichissements indispensables :

. extrait de levure fraichement préparé à partir de levure de boulanger (extrait à 25 % incorporé dans le milieu à raison de 10 %)

. sérum de poulain à raison de 20 % (apporte les protéines indispensables aux biosynthèses, des lipides non toxiques, du cholestérol non estérifié pour l'élaboration de la membrane, de l'urée)

. on peut également ajouter 20 microg/ml de DNA et 1 % de jaune d'oeuf frais (Jansson).

– des bactériostatiques et antifungiques :

. pénicilline à raison de 1000 à 2000 U/ml

. acétate de thallium au 1/2000e, bactériostatique pour des germes aérobies sporulés et les bactéries gram négatif ; inhibiteur de croissance des uréaplasma.

– un PH entre 7,6 et 8.

– du glucose à 1 %. Le M.P. fermente le glucose. On a acidification du milieu révélée par le virage au jaune du rouge de phénol. Il est nécessaire d'ajouter un tampon si on veut maintenir la viabilité de la culture.

– du bleu de méthylène qui inhibe les autres mycoplasmes humains (concentration de 0,002 % en milieu solide et 0,1 % en milieu liquide).

Le milieu de culture du M.P. appartient à la catégorie de ceux qui permettent l'isolement des mycoplasmes classiques à larges colonies (milieux type Hayflick).

Noter qu'il y a des milieux solides gélosés et des milieux liquides que l'on ensemence toujours en même temps avec le même prélèvement.

1 - 2 - Incubation.

– à 35-37°C
– en aerobiose ou dans une atmosphère à 5 % de CO_2.
– humidité +

1 - 3 - Surveillance des cultures (77).

1 - 3 - 1 - Milieux liquides.

Ils sont contrôlés quotidiennement.

La culture d'un mycoplasme n'entraîne aucun trouble ou un trouble très léger.

Si le milieu est contaminé par une bactérie ou un champignon, on aura un trouble important.

Le M.P. entraîne le virage au jaune du bouillon glucosé de Hayflick à partir du 8ème jour et jusqu'à la 6ème semaine suivant l'inoculation. On repique alors la souche.

On a également un virage du bleu de méthylène qui passe du violet au jaune-vert.

1 - 3 - 2 - Milieux solides.

Ils sont contrôlés au 3ème, 7ème et 14ème jour après l'inoculation.

On décèle les colonies à un grossissement de X100.

La coloration de Dienes permet de déceler les petites colonies qui pourraient passer inaperçues. Elle révèle la structure granuleuse de la colonie, ce qui la distingue des colonies bactériennes dont les éléments sont coccoïdes ou bacillaires.

1 - 4 - Identification (77).

Elle se fait en utilisant ses caractères biochimiques principaux que nous avons déjà cités dans le chapitre précédent.

La croissance du mycoplasme étant inhibée par l'AC spécifique dont il provoque la formation, on peut disposer à la surface du milieu de culture gélosé inoculé des disques de papier filtre imprégnés d'immun sérum de référence.

Après quelques jours d'incubation, on observera alors une zone de non croissance autour du disque correspondant à l'espèce inoculée.

2 - Diagnostic sérologique.

Il constitue la seule véritable preuve de l'infection à M.P., soit en révélant l'apparition d'AC spécifiques, soit en mettant en évidence l'ascension d'un titre initial d'AC entre 2 prélèvements de sang à 2-3 semaines d'intervalle.

2 - 1 - Réactions non spécifiques.

Nous ne ferons que les citer. Il s'agit de la recherche de l'hémagglutination au froid (50 % des pneumonies à M.P.) et de l'agglutination du streptocoque MG (1/3 des cas).

Les AF apparaissent vers le 7ème 8ème jour après le début de la maladie et leur titre monte ensuite rapidement. Le maximum est atteint du 10ème au 25ème jour. La décroissance est ensuite rapide au point qu'il est rare de trouver encore un taux élevé entre la 4ème et la 6ème semaine.

Un titre ⩾ 64 est significatif mais c'est surtout la constatation d'une élévation au moins quadruple du titre initial entre 2 prélèvements à 3 semaines d'intervalle qui est importante.

Les AF peuvent se retrouver également dans d'autres infections (MNI, rubéole, adénoviroses, grippe, ornithose) et dans les dysprotéinémies.

Certains auteurs préconisent la recherche de l'agglutination au froid au lit du malade (60). Il s'agit du CAST (cold agglutinin screening test) qui détecte les titres > 64 (titre significatif de la présence d'AF).

Il suffit de mettre quelques gouttes de sang dans un tube à prothrombine citraté, de placer ce tube dans le compartiment à glace d'un réfrigérateur. On le ressort quelques minutes après. Le test est positif si on observe une agglutination évidente sur les parois du tube. Cette agglutination disparait si on réchauffe le tube. Ce test est intéressant car facilement réalisable et permet d'avoir une orientation étiologique en faveur du M.P. en cas de pneumopathie et d'instaurer précocément un traitement spécifique (érythromycine ou cyclines).

2 - 2 - Réactions spécifiques.

2 - 2 - 1 - L'immunofluorescence indirecte.

Première méthode utilisée par CHIEN-LU en 1957.

La technique est difficile : elle nécessite la préparation de coupes d'embryon de poulet infecté par du M.P., le marquage à la fluoresceine des sérums à tester etc. . .

C'est une réaction très sensible (la plus sensible), spécifique de l'espèce. Elle détecte les AC qui apparaissent à la 2ème 3ème semaine de la maladie et qui persistent 1 an et plus.

2 - 2 - 2 - Réaction d'inhibition métabolique.

On met en présence des cultures de M.P. et le sérum du malade à tester. On étudie la fermentation du glucose ou la réduction du triphényl tétrazolium à l'aide d'indicateurs colorimétriques. L'inhibition de l'une ou l'autre de ces réactions traduit la présence d'AC inhibiteurs du métabolisme et donc de la croissance du M.P.

On mesure jusqu'à quelle dilution du sérum cette inhibition a lieu.

Ces réactions sont réalisées en microméthode comportant l'emploi de microplaques stériles avec cupules en U qui seront fermées hermétiquement et incubées à 37° pendant plusieurs jours. Les sérums doivent être décomplémentés (2).

Ces tests sont très sensibles et très spécifiques mais il peut y avoir des erreurs par excès : en effet, la présence d'érythromycine et de pyostacine dans le sérum du malade même à doses faibles peut simuler la présence d'AC (88).

Ces AC apparaissent à la 2ème 3ème semaine de la maladie, augmentent jusqu'au 6ème mois suivant l'infection et peuvent persister longtemps.

Il est nécessaire de tester 2 sérums successifs l'un précoce, l'autre tardif à au moins 10 jours d'intervalle en cas d'infection récente car beaucoup d'adultes possèdent déjà un taux de base faible d'AC apparus lors d'infections latentes ou peu bruyantes (85).

2 - 2 - 3 - Hémagglutination passive ou conditionnée ou indirecte. (IH)

Il est possible d'obtenir l'agglutination par le sérum du malade d'hématies traitées par l'acide tannique sur lesquelles on a fixé de l'Ag mycoplasmique.

C'est une réaction sensible mais pas toujours reproductible.

Elle a d'abord été décrite par DOWDLE et ROBINSON (1964) puis modifiée par LIND (1968) et GHYKA (1977).

Elle demande 1 heure de délai pour la lecture mais la préparation des hématies tannées est difficile et donc limite son usage.

Récemment, une nouvelle technique a été introduite par FUJIZOKI qui utilise des hématies sensibilisées congelées (96). P. TAYLOR a alors entrepris une étude comparative entre cette nouvelle IH et la réaction de FC. Cette dernière a l'avantage de pouvoir être couplée à d'autres réactions de FC pour virus respiratoires mais il faut attendre 18 heures pour les résultats.

L'IH d'après FUJIZOKI a pour inconvénient la présence d'agglutinines non spécifiques dans certains sérums (3,7 % des cas de Taylor). Un titre $\geqslant$ 1/10 signe une exposition récente au M.P. (LIND et GHYKA proposaient des valeurs beaucoup plus élevées : 1/160 pour le 1er, 1/128 pour le 2ème).

Dans quelques cas, l'IH a été positive plus précocément que la réaction de FC. Un seul prélèvement suffirait.

L'IH semble être la plus sensible entre 2 à 3 semaines après le début des symptômes.

Ce test rapidement lu peut donc être utilisé très tôt. S'il est positif, le traitement approprié pourra être entrepris aussitôt et le diagnostic peut être confirmé par la FC ultérieurement. S'il est négatif, on recherchera alors les ACFC vis-à-vis du MP et des virus respiratoires.

Les AC détectés par ces 3 1ères réactions persistent longtemps après l'infection. Elles permettent donc surtout d'apprécier l'état d'immunité ou de réceptivité d'une population et la valeur d'une vaccination.

Ce sont des AC protecteurs mais l'immunité n'est pas absolue car une certaine proportion de sujets en possédant peut être réinfectée.

2 - 2 - 4 - Réaction de fixation du complément (6).

- Différentes sortes d'Ag peuvent être utilisées.

— les Ag bruts concentrés (de CHANOCK, ENG, DOWDLE, SCHIEBLE, JANSSON, CLYDE) ont été abandonnés du fait du pouvoir anticomplémentaire des préparations.

— les Ag purifiés :
KENNY et GRAYSTON (1965) proposent des Ag extraits des M.P. par des solvants organiques.

On a :

. l'Ag lipidique purifié par le chloroforme - méthanol - chlorure de K
. Ag extrait par l'alcool
. Ag d'Offenhauer 1967
. Ag d'Evans 1966

— les Ag obtenus à partir de cultures de M.P. sur verre d'après SOMERSON et Coll (1967), ou Ag complets.

Les mycoplasmes peuvent s'attacher sur des surfaces de verre et pousser en formant une nappe continue de colonies.

Les cultures se font dans des bouteilles de POVITSKY et on détache les colonies par la trypsine.

C'est une technique sensible, très spécifique.

Nous avons déjà vu que les lipides des M.P. portent seuls le pouvoir FC. L'Ag lipidique ne porte aucun PAC. (pouvoir anti complémentaire).

La réaction de FC se fait par microméthode d'après la technique de KOLMER.

On aura au préalable titré l'antigène, et l'activité du C. en présence de l'Ag choisi pour la réaction.

• Evolution des AC :

On essaie autant que possible de tester un sérum précoce prélevé chez le malade dans les 31ers jours de la maladie et un sérum tardif prélevé entre le 12ème et le 20ème jour après le début. Souvent on n'a que ce 2ème sérum.

Les AC apparaissent à partir du 7ème jour suivant le début de la maladie ; les titres maxima sont atteints entre le 7ème et le 30ème jour (la majorité des cas entre 32 et 256). Ils peuvent persister jusqu'à 3 mois. Après ce délai, le manque d'observations ne permet pas de donner de règle.

• Modalités d'interprétation :

— en fonction du titre et de l'évolution des AC, on distingue des :

cas certains : augmentation de 4X le titre initial sur le 2ème prélèvement.

cas probables : diminution de 4X

cas possibles : si on a un seul sérum tardif ou plusieurs sérums successifs montrant un titre stable, on peut quand même orienter le diagnostic vers une infection récente si le titre est $\geqslant 64$.

(La grande fréquence des titres à 8 ou 16 fait penser qu'ils ne sont pas significatifs mais sont les signes d'une infection plus ancienne).

En choisissant 64, on fait certainement quelques erreurs par défaut surtout si on n'a qu'un seul sérum car on peut très bien ne pas saisir une montée ou descente d'AC.

— En fonction de la nature des immunoglobulines.
Au cours d'une infection, l'hôte élabore en général d'abord des IgM puis des IgG. Puis au cours d'une réinfection, on a une ascension des IgG (effet de rappel).

Différentes études (SCHMIDT, FERNALD, FEIZI) ont montré que ce phénomène était beaucoup moins net pour le M.P.

L'activité fixant le C. est présente à la fois dans les fractions IgM et IgG (nous verrons plus loin les découvertes récentes concernant ce sujet).

• Discussion :

L'Ag complet apparaît plus sensible que l'Ag lipidique mais on utilise surtout ce dernier car il est plus facile à préparer et est toujours dénué de PAC.

La FC serait moins sensible que l'IH et que les réactions d'inhibition métabolique mais c'est la plus utilisée en pratique courante car la plus simple, la plus sûre et la plus facilement reproductible.

La valeur de cette réaction est bien reconnue mais certains auteurs émettent des réserves vis-à-vis de l'Ag lipidique. Nous verrons en effet que certains tableaux cliniques extrapulmonaires s'accompagnent de l'apparition d'ACFC anti M.P., sans aucun signe respiratoire antérieur ou concomittant. On a alors pensé que l'Ag lipidique mycoplasmique pouvait avoir des propriétés antigéniques communes avec certains tissus humains.

Le sujet infecté pouvait élaborer des autoAC qui fixeraient le C. en présence d'Ag mycoplasmique.

Cela pourrait également expliquer en partie le cas des réactions de FC positives vis-à-vis de plusieurs agents infectieux différents (5) (26).

2 - 2 - 5 - Techniques plus récentes de détection des AC dans le sérum et les secrétions bronchiques.

— Citons d'abord l'étude de H. BRUNNER (1977) (11) effectuée sur des enfants et des jeunes recrues militaires, chez lesquels il a testé deux techniques plus sensibles que celles habituellement employées : à savoir le test de radioimmunoprécipitation (RIP) et le test "mycoplasmacidal" (TM).

Les techniques conventionnelles en effet ne détectent que rarement des AC chez les enfants âgés de moins de 5 ans et l'auteur voulait savoir si ce n'était pas plutôt par insuffisance des techniques que par défaut d'infection mycoplasmique.

Les enfants étudiés ont entre 0 et 60 mois.

Les sérums furent également testés par la réaction d'inhibition métabolique.

Les résultats positifs sont beaucoup plus nombreux avec le RIP et le TM qui semblent avoir une sensibilité comparable mais les titres sont plus élevés avec le TM.

Les AC anti MP diminuent pendant les 6 1er mois de la vie ce qui correspondrait à la disparition des AC maternels.

La 2ème année, une certaine proportion d'enfants acquièrent des AC détectés par RIP et TM. Cette proportion augmente la 3ème année. Puis on assiste à une diminution du nombre des positifs et des titres ce qui pourrait induire une plus grande sensibilité à l'infection.

En utilisant la réaction d'inhibition métabolique en parallèle, on ne retrouve que très peu de positifs dans ce même groupe.

Presque tous les adultes étudiés possèdent des AC détectés par RIP et TM et les titres sont beaucoup élevés que chez les enfants. La fréquence des résultats positifs avec la réaction d'inhibition métabolique augmente aussi avec l'âge mais les titres restent bas.
Chez la plupart des enfants, on ne put détecter des ACFC.

La fréquence élevée des AC détectés par TM et RIP peut faire poser la question de la spécificité de ces techniques. Peut-être y-a-t-il des phénomènes de réaction croisée avec d'autres Ag ? (des souches sélectionnées de staphylocoque doré, de streptocoques du groupe A, les panais et les carottes contiennent des glycolipides qui sont très proches immunologiquement de ceux des M.P.).

De toutes façons, il semble que ces AC ne soient pas protecteurs puisqu'ils n'empêchent pas une infection ultérieure patente à M.P. Ils seraient donc plutôt le signe d'un contact inapparent avec le M.P. qui sensibilise l'organisme. Cela a déjà été montré avec des volontaires vaccinés par 1 souche tuée de M.P. Ils n'ont pas fabriqué d'AC inhibant le métabolisme et ont eu tendance ultérieurement à manifester des symptômes plus sévères avec la souche sauvage que les sujets non vaccinés.

On peut penser aussi que les AC détectés par RIP et TM ont été fabriqués à la suite d'un contact avec des Ag glycolipidiques étrangers au M.P., mais ils ont pourtant le pouvoir de tuer le M.P. en présence de C.

On pense de plus en plus que les mécanismes locaux immunitaires sont primordiaux dans la résistance de l'individu au M.P. Cette protection peut diminuer avec le temps et devenir insuffisante.

La réaction de FC garde toute sa valeur car elle permet le diagnostic d'une infection récente, ce qui pourrait correspondre à l'évolution d'une immunité locale.

— Puis H. BRUNNER en 1978 (12) a fait une étude comparative entre le RIP et le dosage radioimmunologique indirect staphylococcique (ISRIA : indirect staphylococcal radioimmunoassay)

Ce nouveau test permet la détection d'AC de classes d'immunoglobulines (Ig) variées : AC sériques (IgG - IgM) et aussi AC dans les secrétions respiratoires (Ig A).

Avec le RIP, les AC détectés sont surtout des IgG.

Le ISRIA utilise la propriété de la protéine A du staphylocoque doré de se combiner avec la fraction fixant le C. des IgG. Ainsi, la séparation des Ig liées aux Ag mycoplasmiques des non liées par centrifugation est plus facile du fait du poids des staphylocoques.

ISRIA et RIP sont de sensibilité comparable et beaucoup plus sensibles que les techniques conventionnelles.

De plus, l'ISRIA a permis de montrer que les Ig produites en phase aigue sont bien des IgM.

Résumons simplement les conditions de fabrication des réactifs :

Cas du RIP : ne détecte que les AC de la classe des IgG. On prélève du sérum chez un malade atteint de mycoplasmose et on l'injecte au lapin qui va fabriquer de l'antisérum dont on ne retiendra que la fraction anti IgG.

Cas du ISRIA : test indirect car fait en 2 temps

1) . du sérum de malade est injecté au lapin, on obtient de l'antisérum IgG et IgM
   . des secrétions bronchiques sont injectées au lapin, on obtient de l'antisérum IgA.

2) avec l'antisérum IgG, on sensibilise une souche de staphylocoque doré (cowan I).

On obtient en définitif 3 réactifs :

- anti IgG + protéine A de staphylocoque
- anti IgM + protéine A de staphylocoque
- anti IgA + protéine A de staphylocoque

Ce procédé permet d'utiliser 100 fois moins d'antisérum que le RIP. Il est donc économique, sensible et permet de détecter IgM, IgG et IgA (AC protecteurs). Il permet de faire un diagnostic précoce.

***

CHAPITRE V.

ETUDE DES OBSERVATIONS COLLIGEES DE 1977 A 1979 A LA CLINIQUE DES MALADIES INFECTIEUSES DU PR. BERTOYE (HOPITAL DE LA CROIX ROUSSE A LYON)

En 3 ans (Janvier 1977 à Décembre 1979) 44 cas d'infection à M.P. ont été diagnostiqués à la clinique des maladies infectieuses qui comprend un service de réanimation, un service de médecine adulte et un service de pédiatrie :

24 cas en 1977
10 cas en 1978
10 cas en 1979.

Le diagnostic a été basé sur la réaction de FC (Ag lipidique). Les critères retenus en faveur d'une infection récente sont :

— une séroconversion

— une ascension ou une diminution du titre des Ac de 4 fois une valeur initiale sur 2 prélèvements de sang faits à une semaine d'intervalle au moins.

— un titre $\geqslant$ 64 sur un prélèvement isolé ou sur plusieurs prélèvements successifs.

Aucune recherche de M.P. dans un prélèvement pathologique n'a été tentée.

La recherche des AF a été faite dans certains cas mais nous n'en tiendrons pas compte car elles ne sont pas spécifiques.

Dans la grande majorité des cas, outre les ACFC à M.P., ont été recherchés les AC vis-à-vis d'autres agents infectieux respiratoires, neurotropes.

— agents pneumotropes : chlamydia
adenovirus (ADV)
virus Influenza A - B
virus parainfluenza 1 - 2 - 3
virus respiratoire syncitial (VRS)
cytomégalovirus (CMV)

— agents neurotropes : virus ourlien
virus morbilleux
virus herpétique
poliovirus I - II - III
virus coxsackie
virus écho

— Parfois rickettsies
leptospires
listeria.

Des recherches de virus dans les prélèvements pathologiques (Rhinopharynx, selles, LCR...) ont été associées à la sérologie.

Les sérologies et les tentatives d'isolement d'agents infectieux ont été réalisées à l'institut Pasteur de Lyon, dans le service du Dr. DENOYEL.

1 - Généralités.

Cf. Tableaux récapitulatifs n°s 1 - 2 - 3.

1 - 1 - Répartition des cas en fonction du sexe.

Sur 44 cas, on a 28 M et 16 F.
La prédominance masculine est donc nette : 63,6 %.

1 - 2 - Répartition en fonction de l'âge. Cf. Tableau n° 4.

— 12 cas sur 44 ont moins de 5 ans soit 27 %
— 15 cas sur 44 ont entre 5 et 30 ans soit 34 %
— 17 cas sur 44 ont plus de 30 ans soit 39 % environ.

Ainsi l'infection à M.P. prédomine chez les enfants et les adultes jeunes. Il faut noter que 21 cas sur 44 ont moins de 10 ans soit près de 50 % (47,7 %).

Il faut tout de même émettre quelques réserves, à savoir que beaucoup d'adultes infectés sont soignés à domicile ce qui fait qu'en réalité les proportions sont certainement plus équilibrées.

1 - 3 - En fonction des saisons. Cf. Tableau n° 4

Dans notre série, l'infection mycoplasmique évolue selon un cycle saisonnier.

En 1977, on note une forte prédominance en Automne et hiver.
En 1978, les cas se regroupent plutôt fin de l'hiver.
En 1979, c'est beaucoup moins net mais l'hiver semble tout de même la saison propice à l'infection.

L'année 1977 est l'année dominante. Elle a vraisemblablement été témoin d'une recrudescence épidémique.

1 - 4 - Incubation.

Le temps d'incubation est difficile à déterminer car nous n'avons pas observé d'épidémie au sein d'une collectivité fermée.

TABLEAU N° 1 ANNEE 1977 - 24 cas

N°s	NOMS	âge	sexe	Diagnostic principal retenu	Intervalle entre début maladie et Titre 1.	Intervalle entre Titres 1 - 2	Intervalle entre Titres 2 - 3	Intervalle entre Titres 3 - 4	Titre 1	Titre 2	Titre 3	Titre 4	Mois
1	BOU... L.	66	M	PP	2 mois	14 jours	11 jours		< 8	64	32		Ja.
2	GUA... V.	55	M	PP	6 jours	7 jours	5 jours		< 8	8	32		Ja.
3	BAL... R.	46	M	PP	6 jours	4 jours	9 jours	14 jours	< 8	< 8	16	16	Fév.
4	L'HE... L.	63	M	PP	8 jours				64				Fév.
5	BOU... J.	31	M	PP	15 jours	9 jours	11 jours		< 8	32	128		Fév.
6	WIN... S.	70	M	PP		14 jours	10 jours	8 jours	< 8	64	64	16	Av.
7	PER... S.	5	M	PP - rougeole.	32 jours	8 jours			< 8	32			Juin.
8	RIC... C.	35	F	PP	7 jours	15 jours			< 8	64			Août
9	ALI... Y.	1	F	PP - rougeole		7 jours	7 jours	17 jours	< 8	16	64	16	Août
10	DAR... C.	70	M	Bronchite	1 jour	13 jours	50 jours		< 8	64	32		Août
11	CHA... P.	65	M	PP		13 jours			< 8	32			Octobre
12	ANN... Y.	25	F	PP	18 jours	13 jours			256	256			Octobre
13	CHE... Y.	2,5	F	Bronchoalvéolite	10 jours	12 jours	24 jours		< 8	32	32		Octobre
14	DEP... M.	57	M	PP	6 jours				256				Octobre
15	BOU... Y.	4	M	Méningite lymph.	6 jours	4 jours	10 jours	52 jours	< 8	64	128	32	Octobre
16	GAR... R.	14	M	Méningo PRN	17 jours	11 jours	20 jours		256	128	64		N
17	ARN... J.	53	M	Bronchoalvéolite	7 jours	15 jours			< 8	32			N
18	HAD... W.	17m	M	Rougeole - BPP	8 jours	7 jours			< 8	16			N
19	YIL... N	31	F	PP					1024				N
20	HOS... L.	12	M	PP	34 jours				128				N

TABLEAU N° 2

ANNEE 1977 suite

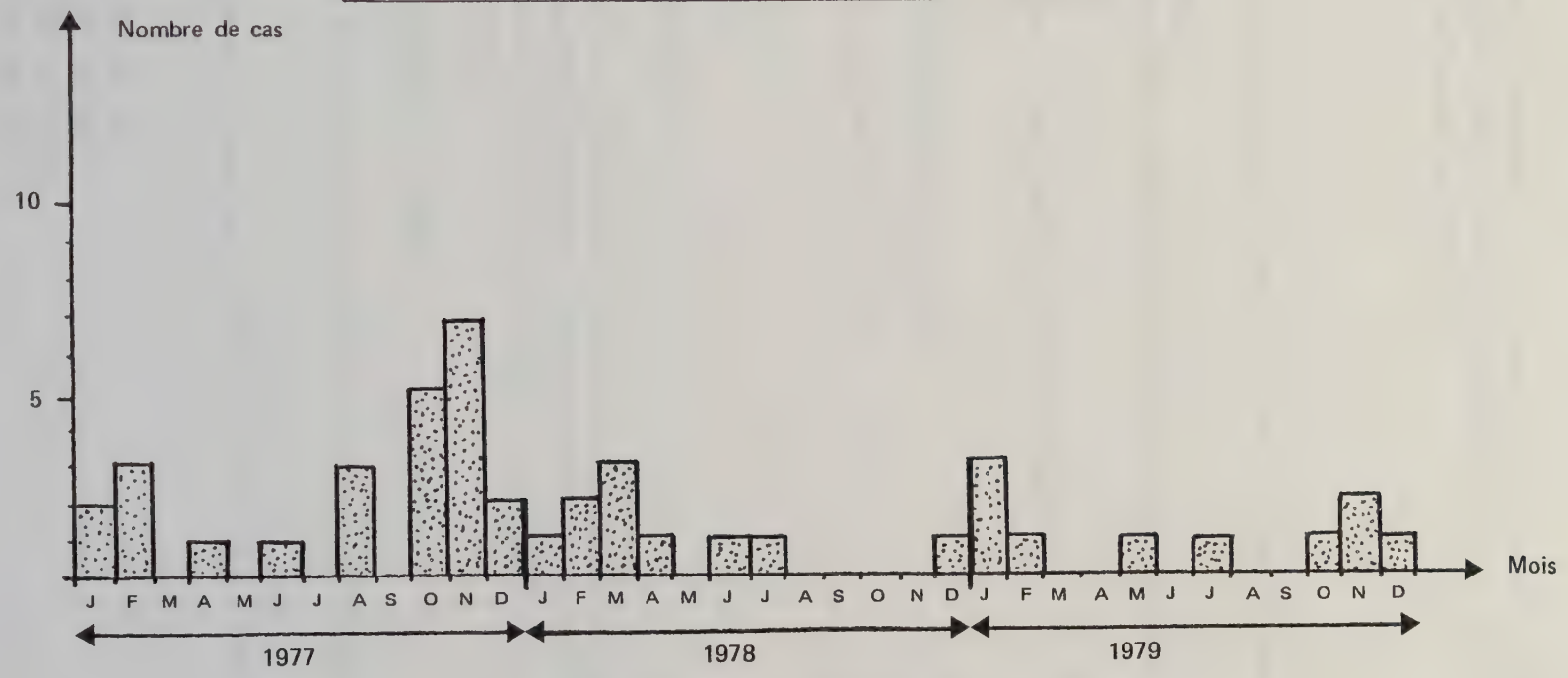
N°s	NOMS	âge	sexe	Diagnostic principal retenu	Intervalle entre début maladie et Titre 1.	Intervalle entre Titres 1 - 2	Intervalle entre Titres 2 - 3	Intervalle entre Titres 3 - 4	Titre 1	Titre 2	Titre 3	Titre 4	Mois
21	PEC... Y.	5	M	Pleurésie hgique D. atélectasie LID.	30 jours	10 jours			512	128			N
22	RAM... R.	42	M	PP	19 jours	12 jours	30 jours		256	256	64		N
23	POU... C.	28	F	Mendelsson	5 jours	6 jours			8	32			Déc.
24	REV... C.	14m	F	PP	10 jours	7 jours			< 8	16			Déc.
ANNEE 1978 - 10 cas													
25	RAC... K.	8	F	PP	13 jours	8 jours			256	128			Janv.
26	VEN... F.	4	M	BPP - rougeole		8 jours			64	32			Février
27	IMM... V.	13	F	PP	4 jours	10 jours			32	1024			Février
28	BER... S.	5	F	Méningite lymphoc. parotidite ourlienne.	5 jours	6 jours			64	128			M
29	MAT... J.	8m	M	Laryngite sous glotti.	3 jours	17 jours	6 jours		16	16	64		M
30	NIV... F.	9	M	Méningo-polyradiculo-myélite.	9 jours	9 jours	5 jours	8 jours	< 8	16	64	32	M
31	MEK... F.	8	M	RAA	9 jours	11 jours			< 8	16			A
32	SCA... J.	52	F	PRN	9 jours	10 jours	7 jours		32	64	256		Juin
33	BES... F.	6	M	PP adp hilaire D.	30 jours				256				Juillet
34	BET... D.	3	M	Erythème polymor.	4 jours	7 jours			8	64			Déc.

TABLEAU N° 3 ANNEE 1979 - 10 cas

N°s	NOMS	âge	sexe	Diagnostic principal retenu	Intervalle entre début maladie et Titre 1.	Intervalle entre Titres 1 - 2	Intervalle entre Titres 2 - 3	Intervalle entre Titres 3 - 4	Titre 1	Titre 2	Titre 3	Titre 4	Mois
35	AYA... H.	2,5	M	PP		9 jours			64	32			J
36	BEN... Z.	15m	F	Bronchoalvéolite	8 jours	6 jours			< 8	16			J
37	EPAR... C.	3	M	PP - réact. pleurale	10 jours				64				J
38	FEL... R.	5	F	Méningo-polyradiculo-myélite.	5 jours	7 jours	10 jours	19 jours	< 8	32	32	32	Février.
39	AMO... B.	34	F	PRN	18 jours	12 jours			< 8	32			Mai
40	TEN... S.	2,5	F	Rougeole	2 jours	6 jours			< 8	16			Juillet
41	ALL... C.	70	M	PP	12 jours	12 jours	11 jours	28 jours	16	8	32	< 8	Octobre
42	MAZ... N.	6,5	F	Méningomultinévrite	10 jours	8 jours	3 jours		16	32	64		N
43	BOY... P.	72	M	PP	13 jours	8 jours	7 jours	15 jours	8	64	256	64	N
44	BIT... J.F.	20	M	Méningoencéphalite	4 jours	7 jours			1024	1024			D

TABLEAU N° 4 – REPARTITION DES CAS EN FONCTION DE L'AGE

âge en années	Nombre de cas	F	M
0- 4	12	5	7
5- 9	9	4	5
10-19	3	1	2
20-29	3	2	1
30-39	4	3	1
40-49	2	0	2
50-59	4	1	3
60-69	3	0	3
⩾ 70	4	0	4
	44	16	28



REPARTITION EN FONCTION DES SAISONS

Nous pouvons néanmoins citer le cas n° 8 : cette femme de 35 ans a 2 enfants qui firent l'un après l'autre une pneumopathie ; la fillette en 1er, puis 8 jours après le fils, et encore 8 jours après, la mère qui présenta fièvre, céphalées, douleurs cervicales, toux grasse avec sur la Radio pulmonaire des opacités des lobes Inférieur D, moyen, et inférieur G avec adénopathies hilaires.

Ainsi la maladie commença 15 jours après le 1er cas mais l'exemple est bien imparfait car on ne connait pas le foyer infectieux initial, la mère et les enfants pouvant très bien être contaminés simultanément avec des temps d'incubation différents.

2 - Etude sérologique.

2 - 1 - Séroconversions et/ou ascension du titre des AC d'au moins 4X le titre initial.

29 cas sur 44 soit 66 % des cas.
Pour les 21 cas de séroconversion, le temps moyen d'apparition des AC a été de 9,7 jours.

2 - 2 - Titre isolé ⩾ 64 ou titre ⩾ 64 sur plusieurs prélèvements successifs.

12 cas sur 44 soit 27 % des cas.
(observations n°s 4-12-14-19-20-25-26-28-33-35-37-44).

2 - 3 - Diminution du titre des AC de 4X le titre initial.

3 cas sur 44.
(observations n°s 16-21-22).

2 - 4 - Temps moyen d'existence des AC.

Pour le calculer, il faudrait suivre suffisamment longtemps les patients, leur faire des prélèvements de sang régulièrement, saisir la séroconversion au début et retrouver un titre < 8 en fin d'évolution (et ceci en-dehors de toute réaction de rappel causée par une réinfection par le M.P. ou par réaction croisée avec un autre Ag).

Aucune observation ne correspond à ces critères.

Au mieux, on peut retenir 4 cas où on observe une séroconversion au début et une chute d'AC en fin d'étude.

Mais c'est très imparfait car on ne connait pas exactement la date réelle d'apparition des AC.

Observation n° 6 : < 8 - 64 - 64 - 16
Observation n° 9 : < 8 - 16 - 64 - 16
Observation n° 15 : < 8 - 64 - 128 - 32
Observation n° 30 : < 8 - 16 - 64 - 32

Délai moyen : 38,5 jours.
La plupart des auteurs ayant fait une telle étude, estiment l'existence moyenne des ACFC à 3 mois, au plus à 1 an (6).

3 - Distribution des manifestations cliniques.

3 - 1 - Manifestations respiratoires isolées : 27 cas sur 44 soit 61 %

— PP	19
— PP + réaction pleurale	1
— PP + adénopathie hilaire D	1
— Pleurésie hémorragique + atélectasie	1
— bronchite	1
— bronchoalvéolite	3
— laryngite sous-glottique	1

3 - 2 - Manifestations neurologiques : 8 cas sur 44 soit 18 %

— PRN	2
— Méningo PRN	1
— Méningo polyradiculo myélite	2
— Méningomultinévrite	1
— Méningo encéphalite	1
— Méningite lymphocytaire	1

3 - 3 - Manifestations dermatologiques : 1 cas

— érythème polymorphe	1

3 - 4 - Cas particuliers : 8 cas sur 44.

— rougeole PP	5
— syndrome de Mendelsson	1
— RAA	1
— méningite lymphocytaire après parotidite ourlienne	1

4 - Etude des cas particuliers.

4 - 1 - Observation n° 7 : PER... S.

Ce petit garçon de 5 ans (ayant fait dans ses antécédents une convulsion hyperthermique et recevant 3 comprimés de dépakine par jour) a été hospitalisé pour **rougeole** avec otite purulente G, troubles de conscience, **syndrome cérébelleux.**

Le iono sanguin montrait un Na à 125, Cl à 88, protéines à 56 g/l ; la radio pulmonaire une pneumopathie bilatérale avec gros hiles et opacités juxtahilaires.
Le LCR était normal.

L'EEG montrait une activité très ralentie, diffuse sans signes de localisation. Le diagnostic d'encéphalite n'a pas été retenu.

On évoqua :

— un syndrome de SCHWARTZ-BARTTER en relation avec la PP
— une prise inconsidérée de barbituriques (gardenal, garaspirine) pour prévenir une nouvelle convulsion hyperthermique
— une éventuelle localisation purulente intracrânienne (abcès, encéphalite présuppurative ?).

Progressivement, les troubles de conscience régressèrent.

Sur la RxP. à D, apparurent des images bulleuses au sein des opacités juxta hilaires, à parois épaisses, sans atteinte pleurale.

On ne trouva pas de staphylocoque dans les prélèvements et les antistaphylolysines n'augmentèrent pas.

Le traitement associa flabelline-gentalline, puis flabelline-nebcine.

Les signes radiologiques, la leucocytose (17400 GB/mm3 à l'entrée), la VS (50 %) régressèrent petit à petit. Le traitement fut poursuivi par la pyostacine.

L'efficacité du traitement était donc en faveur d'une étiologie staphylococcique.

L'enfant fut revu 1 mois et demi (en consultation) après le début de la maladie et sur la Rx P., il subsistait une bulle sous-claviculaire D juste visible.

Trois mois après le début, la Rx P était normale.

L'EEG s'était normalisé 1 mois après le début.

Les sérologies virales montrèrent une séroconversion pour le virus morbilleux ($< 8 \rightarrow 256$) et le M.P. ($< 8 \rightarrow 32$) qui a sans doute joué le rôle d'agent surinfectant.

4 - 2 - Observation n° 9 : ALI... Yamina.

Il s'agit d'une fillette de 13 mois hospitalisée avec sa soeur Aïcha pour problème de fièvre à 41°, diarrhée existant depuis son retour d'Algérie.

D'autre part, elle présentait une toux importante avec ronchus à l'auscultation sans image systématisée à la Rx. P.

Quelques jours après son hospitalisation, elle présenta une éruption morbilliforme (comme sa soeur) qui disparut en 8 jours.

On trouva dans ses selles une Salmonelle 045 Hb à 2 reprises (Salmo. Schottmülleri para B) et 1 virus coxsackie B4 1 fois.

On assista à une séroconversion pour le virus morbilleux et le M.P. La sérologie de la fièvre paratyphoïde se positiva.

L'évolution de la rougeole s'accompagna d'une aggravation des signes bronchopulmonaires.

Tous les symptômes régressèrent sous vibraveineuse et colimycine puis negram que l'on a du introduire car la salmonelle persistait dans les selles malgré la colimycine.

On conclut donc à :

— 1 fièvre paratyphoïde B (existant également chez la soeur)
— rougeole typique surinfectée par le M.P.
— le coxsackie B4 se retrouva également chez la soeur (celle-ci présenta aussi un mouvement des ACFC pour le M.P. mais son observation ne fut pas retenue car elle ne répondait pas aux critères exigés).

4 - 3 - Observation n° 18 : HAD... W.

Ce petit garçon de 17 mois présenta une rougeole typique précédée 8 jours auparavant d'une rhinopharyngite banale.

La toux était productive, aboyante avec à l'auscultation des crépitants au niveau de la base pulmonaire G, sans image particulière à la Rx.

L'évolution fut satisfaisante sans traitement.

La sérologie de la rougeole se positiva nettement ($< 8 \rightarrow 256$) et des ACFC pour le M.P. apparurent. Malheureusement, on ne dispose pas d'un prélèvement plus tardif et on ne peut conclure précisément sur la signification de cette découverte.

4 - 4 - Observation n° 26 : VEN... F.

Ce petit garçon de 4 ans a été hospitalisé pour signes pulmonaires majeurs au cours d'une rougeole évoluant depuis 48 heures : polypnée, expiration sifflante, tirage discret, pas de cyanose, avec ronchus et sibilances diffus dans les 2 champs pulmonaires ; sur la Rx.P., on nota des opacités hilifuges bilatérales sans foyer systématisé.

L'évolution fut favorable sous vibramycine, aspirine, théralène.

La sérologie de la rougeole se positiva tandis que les ACFC régressaient pour le M.P.

On conclut donc à une bronchopneumopathie aigue au cours d'une rougeole compliquant une mycoplasmose récente.

4 - 5 - Observation n° 40 : TEN... S.

C'est une fillette de 2 ans et demi qui présenta une rougeole avec otalgies. Elle évolua favorablement sous propiocine. La sérologie de la rougeole se positiva et il apparut des AC pour le MP mais on n'a pas de prélèvement tardif pour conclure sur leur signification.

4 - 6 - Observation n° 23 : POU... C.

Cette femme de 28 ans fit un syndrome de Mendelsson à la fin d'un accouchement sous anesthésie générale. Elle fut hospitalisée dans le service de réanimation où elle fut intubée et ventilée en pression positive. Elle évolua favorablement en 10 jours.

Outre la ventilation assistée, le traitement comporta une antibiothérapie triple (Pénicilline - Tibéral - Gentalline), solumédrol.

Les sérologies des virus respiratoires montrèrent outre l'ascension des AC à MP, l'ascension des AC pour les chlamydia (8 → 128). Il s'agit en fait plus d'une ornithose que d'une mycoplasmose.

4 - 7 - Observation n° 31 : MEK... F.

Cet enfant de 8 ans présentait de la fièvre à 39-40° avec un oedème du dos du pied G et de la cheville.

La VS était à 55 % et la NF montra une leucocytose à polynucléaires qui augmenta jusqu'à plus de 20 000 GB/mm3.

La Radio pulmonaire ne montrait que quelques travées hilifuges de la base D.

Les AC antistreptococciques nettement positifs imposèrent le diagnostic de maladie de Bouillaud et les symptômes régressèrent sous oracilline et cortancyl.

La VS se normalisa et la leucocytose régressa.

Les ACFC à MP se positivèrent.

4 - 8 - Observation n° 28 : BER... S.

Cette fillette de 5 ans présenta 10 jours après une parotidite D un syndrôme méningé (LCR : 450 éléments dont 90 % de mononucléés ; Albuminorachie à 0,5 g/l) avec augmentation de l'amylasémie et de l'amylasurie.

L'évolution fut favorable en 10 jours.

Les sérologies virales confirmèrent l'infection ourlienne récente, montrèrent également des AC élevés pour le M.P., le virus influenza B (⩾ 64 - 64), les virus echo 6 (64 - 128) et echo 30 (2048 - 256).

5 - Part de responsabilité du M.P. dans les PP d'allure virale.

La statistique n'a été calculée qu'avec les observations des services de médecine adulte et de pédiatrie.

En 3 ans, 80 pneumopathies d'allure virale furent hospitalisées, dont 16 d'origine mycoplasmique soit 20 %.

6 - Aspects radiologiques pulmonaires.

Il y a 22 cas d'atteinte pulmonaire isolée. Nous avons pu étudier les principaux caractères radiologiques de 19 cas.

6 - 1 - Localisation.

Lobe supérieur D	Lobe moyen	Lobe inférieur D	Lobe supérieur G	Lobe inférieur G	Images plurilob. ou bilatérales
3	2	4	2	2	6

On a donc des images unilobaires dans 13 cas sur 19 soit 68,4 %
images multiples dans 6 cas sur 19 soit 31,6 %

6 - 2 - Aspect radiologique.

— condensation pneumonique : 5 / 19
— atélectasie : 1 / 19
— images hétérogènes : 13 / 19

Il n'y a pas dans nos observations d'atteinte pleurale isolée, ni abcès pulmonaire, ni pneumothorax spontané, ni adénopathies médiastinales isolées.

6 - 3 - Lésions associées : 7 cas sur 13.

— épanchement pleural : 2 cas
— adénopathies hilaires : 4 cas (le cas n° 33 n'est pas compris)
— atélectasie associée à des images nodulaires périhilaires et des travées hilifuges : 1 cas
(il ne s'agit pas du cas n° 21).

7 - Manifestations neurologiques : 8 cas sur 44 soit 18 %

C'est un résultat qui apparait d'emblée élevé.

3 / 19 : service de réanimation
4 / 19 : pédiatrie
1 / 19 : médecine adulte.

En fait, cela se comprend car la majorité des manifestations respiratoires sont soignées à domicile et en principe toutes les atteintes neurologiques sont hospitalisées. Il y a donc un indiscutable biais de recrutement.

En outre, nous allons voir qu'il y a des cas d'associations virales et on ne peut savoir la responsabilité exacte de tel ou tel autre agent dans la maladie.

7 - 1 - Tableaux cliniques : cf. tableau n° 5 et paragraphe 3.

Rappelons que dans l'observation n° 7, le patient a été hospitalisé pour une rougeole avec troubles de conscience et un syndrome cérébelleux. Nous verrons dans le chapitre VII, 5, que l'ataxie cérébelleuse a été décrite au cours de mycoplasmoses.

7 - 2 - Age.

4 cas sur 8 ont moins de 10 ans, dont 1 a moins de 5 ans. Les autres cas s'échelonnent ensuite entre 14 et 52 ans.

7 - 3 - Sexe.

4 M. 4 F.
Pour les enfants de moins de 10 ans, on a 2 M et 2 F.
Donc, pas de différence entre les sexes dans notre série.

7 - 4 - Fréquence des associations d'affections des voies aériennes supérieures (VAS) ou des voies aériennes inférieures ou extrarespiratoires.

Cf. tableau n° 5 - 7 cas sur 8.

– atteinte VAS	3 x
– angine	3 x
– PP	3 x
– otite	1 x
– bronchite	1 x
– arthrite	1 x

Dans l'observation n° 42, on a d'une part une atteinte de la sphère ORL avec angine ulcéro-nécrotique, adénopathies cervicales, otalgies, rhinite et d'autre part une méningo multinévrite.

Au départ, on avait pensé à des germes anaérobies comme agents responsables de l'angine mais les prélèvements ne confirmèrent pas cette impression. On ne trouva pas non plus de staphylocoque. Enfin, les MNI tests, les réactions de Paul BUNNEL, les recherches d'AC vis-à-vis du virus d'Epstein-Barr furent négatifs et on doit bien suspecter le M.P. à l'origine de cette angine.

Le bipolarisme de l'infection à M.P. dans cette observation est donc remarquable par la gravité de l'atteinte ORL.

7 - 5 - Intervalle moyen entre les signes respiratoires et les signes neurologiques.

Dans un cas sur 7, ils ont été concomittants.
Dans les autres cas, ils apparurent en moyenne 7,6 jours avant.

7 - 6 - Séquelles.

Sur 8 cas, 6 ont été suivis suffisamment longtemps pour que l'on puisse retenir 2 cas où on a des séquelles à moyen terme (8 mois). Il s'agit des 2 méningopolyradiculomyélites.

TABLEAU N° 5

Tableau récapitulatif des 8 cas neurologiques

N°s	NOMS	âge	sexe	Diagnostic	Affection extraneurol. associée	Intervalle S. resp-neuro	Séquelles neurologiques
15	BOU... Y.	4	M	Méningite lymphocytaire	. toux - rhinorrhée	3 jours	0
					. angine érythématopultacée . adp hilaire D et travées hiliguges bilat. sur la RxP.	0	
16	GAR... R.	14	M	Méningo PRN	Tableau grippal + atteinte VAS	12 jours	0
30	NIV... F.	9	M	Méningopolyradiculomyélite.	0		Paraplégie flasque séquellaire vessie neurologique.
32	SCA... J.	52	F	PRN	Bronchite	4 jours	?
38	FEL... R.	5	F	Méningopolyradiculomyélite.	. angine	2 jours	Parésie membre inférieur G. (fessier - quadriceps).
					. PP G + toux	0	
39	AMO... B.	34	F	PRN	arthrite poignet G atélectasie base G avec staphylocoque dans les secrétions.	0	0
42	MAZ... N.	6,5	F	Méningomultinévrite	angine nécrotique	15 jours	0
					Rhinite - otalgies - toux sèche	0	
44	BIT... J.F.	20	M	Méningoencéphalite	Otite	10 jours	?

TABLEAU N° 6 ASSOCIATIONS VIRALES

N°s	NOMS	âge	sexe	Diagnostic	Agents infectieux	Circonstances de découverte
15	BOU... Y.	4	M	Méningite lymphocytaire	. virus parainfluenza 3 . virus coxsackie A16	. sérologie : < 8 - 32 - 32 - 16 . sérologie : 256 - 8192 - 1024
30	NIV... F.	9	M	Méningopolyradiculomyélite	. échovirus type 9 . coxsackie B2 . coxsackie B3	. selles : 1 x - sérologie négative . sérologie : 16 - 8 - 8 - 16 - 32 - 64 . sérologie : 32 - 16 - 16 - 64 - 128 - 64
38	FEL... R.	5	F	Méningopolyradiculomyélite.	écho virus type 7	gorge - selles : 1 x sérologie négative.
42	MAZ... N.	6,5	F	Méningomultinévrite	. virus écho 3 6 9 11 . coxsackie A16 . coxsackie B3	. sérologie : 128 - 256 - 256 2048 - 4096 - 1024 256 - 512 - 128 128 - 64 - 64 . sérologie : 256 - 1024 - 128 . LCR : 1 x sérologie : 64 - 128 - 128
44	BIT... J.F.	20	M	Méningoencéphalite	. coxsackie B3 . écho type 6 . coxsackie A9	. gorge 1 x - sérologie : 64 - 64 . sérologie : 256 - 64 . sérologie : 128 - 64.

Ce sont 2 enfants : 1 garçon et 1 fille de 9 et 5 ans.
Cf. tableau n° 5 et thèse d'I. BERNARD qui inclut dans son étude nos 2 observations (3).

7 - 7 - Mortalité : 0 cas.

7 - 8 - Association M.P. - autres agents infectieux.

Cf. tableau n° 6.

5 cas sur 8.
Dans 2 cas, on met en évidence un virus dans un prélèvement pathologique mais sans ascension d'AC sur plusieurs sérologies consécutives ce qui met en doute leur responsabilité.

Dans les observations 15, 30, 42 et 44, on observe des titres d'AC élevés.

(Dans les observations n°s 42 et 44, on a isolement + et sérologie + pour le coxsackie B3).

Les virus coxsackie et écho sont responsables comme le M.P. de manifestations respiratoires et neurologiques variées.
(coxsackie : 7 x ; écho : 5 x).

7 - 9 - Evolution et traitement.

Il est difficile d'apprécier le rôle d'une antibiothérapie active contre le M.P. sur l'évolution de la maladie.

Pour cela, il faudrait mener une étude en double aveugle.

Dans cette série, les cas n°s 16, 32, 39, 44 n'eurent ni érythromycine, ni cyclines, l'infection à M.P. n'étant qu'une découverte sérologique tardive.

Le cas n° 15 eut de la vibramycine après guérison de la méningite pour nettoyer les images pulmonaires.

Le cas n° 30 reçut dès le début de la doxycyline et pourtant il présente des séquelles importantes : paraplégie flasque avec vessie neurologique.

Le cas n° 38 fut traité par doxycyline dès son hospitalisation mais resta subfébrile encore 8 jours et des séquelles subsistent.

Le cas n° 42 fut traité par érythromycine pour son angine ce qui n'empêcha pas les signes neurologiques d'apparaître ultérieurement.

Ainsi, dans 3 cas sur 8 au moins, la thérapeutique ne semble pas avoir eu une action bien bénéfique.

8 - Manifestations dermatologiques : un cas d'érythème polymorphe.

Il s'agit d'un garçon de 3 ans ayant fait une rubéole congénitale (hydrocéphalie valvée-transposition des gros vaisseaux) venant pour érythème polymorphe des membres inférieurs (lésions en cocarde) sans lésion des muqueuses, ni fièvre, ni prise médicamenteuse ni autre élément suspect.

La seule orientation étiologique consiste en une ascension du titre des AC pour le MP (de 8 à 64 en 7 jours).

9 - Complications intercurrentes. Cf. tableau n° 7

Nous étudions uniquement les cas où l'infection à M.P. évolue sur un terrain exempt de tout antécédent ou de tout état morbide présent qui pourraient à eux seuls expliquer une complication.

On élimine les cas où on a une association d'agents infectieux.

On répertorie les complications observées lors de l'hospitalisation.

Dix sept observations répondant à ces critères ont été retenues : 2 cas sur 17 ont présenté des complications.

Il s'agit d'une méningopolyradiculonévrite et d'une polyradiculonévrite.

Cas n° 16 : le BBDI (bloc de branche D incomplet) a été transitoire.

Cas n° 39 : la monoarthrite a régressé sans séquelles (radiographie non faite).

10 - Mortalité - séquelles récidives.

10 -1 - Mortalité : 6 cas sur 44. Cf. tableau n° 8

Ces décès sont survenus sur des terrains bien particuliers avec des antécédents respiratoires chargés ou à la suite d'évènements particuliers.

Il n'y a pas de décès dans les cas où la mycoplasmose évolue isolément (ceci peut-être grâce à l'antibiothérapie quasi systématique). Il est vrai que cette infection est d'évolution spontanée bénigne la plupart du temps.

On retrouve une insuffisance respiratoire chronique préexistante dans 4 cas sur 6.

Tous les patients décédés avaient plus de 60 ans sauf le cas n° 14 (suites post-opératoires d'un méningiome).

10 - 2 - Séquelles.

Pour les manifestations neurologiques, nous avons trouvé 2 cas où il subsistait quelques troubles à 8 mois du début de la maladie.

Pour les autres cas, il n'y a pas eu un tel recul et nous ne pouvons conclure.

TABLEAU N° 7 ETUDE DES COMPLICATIONS INTERCURRENTES

N°s	NOMS	Diagnostic	Complication intercurrente	Traitement
2	GUA... V.	PP	0	Pénicilline 10 j. (allergie) puis érythromycine 6 j.
3	BAL... R.	PP	0	Pénicilline 11 j. puis doxycycline puis minocycline
5	BOU... J.	PP	0	Doxycycline puis tétracycline
8	RIC... C.	PP	0	Doxycycline
12	ANN... Y.	PP	0	Pénicilline puis doxycycline
16	GAR... R.	Méningo PRN	coma. troubles respiratoires. Intubation. ventilation assistée. BBDI à l'ECG.	Traitement antituberculeux 72 h. puis Péni-solnicol 12 j. puis synthécilline 4 j.
20	HOS... L.	PP	0	doxycycline
22	RAM... R.	PP	0	Totapen 6 j. puis doxycycline 10 j.
24	REV... C.	PP	0	Clamoxyl
27	IMM... V.	PP	0	Péni puis doxycycline
33	BES... . F.	PP + adp hilaire D.	0	Traitement antituberculeux pour suspiscion Primo infection.
34	BET... D.	érythème polymorphe	0	0
35	AYA... H.	PP	0	Doxycycline
36	BEN... Z.	Bronchoalvéolite	0	Bactrim
37	EPA... C.	PP + réaction pleurale	0	Totapen puis istipen puis josamycine
38	FEL... R.	Méningopolyradiculomyélite	0	Doxycycline
39	AMO... B.	PRN	Monoarthrite poignet G 5 j. après début PRN détresse resp. → intubation - VA atélectasie base G avec staphylocoque dans les secrétions.	Pyostacine

TABLEAU N° 8 — 6 CAS DE DECES AU COURS D'UNE MYCOPLASMOSE

N°s	Age	Sexe	Diagnostic	Terrain	Evolution
4	63	M	PP	Accident de la circulation polytraumatisé	PP bilatérale 3 jours après l'accident → intubation - ventilation PNO D suffocant Etat septique Insuffisance rénale aigue à diurése conservée.
6	70	M	PP	HTA Antécédent de flutter IRC mixte à prédominance obstructive.	Intubation - VA Insuffisance rénale à diurèse conservée Insuffisance ventriculaire D
11	65	M	PP	IRC obstructive HTA CPC	Intubation - VA Insuffisance ventriculaire D - BBDC Etat septique Décès par embolie pulmonaire. Autopsie : CIA + CIV + thrombose oreillette D.
14	57	M	PP	Intervention pour méningiome de l'angle ponto-cérébelleux.	Détresse respiratoire en post-op. Intubation - VA PNO D puis G. Etat septique Pyocyanique dans secrétions respiratoires et 3 hémocultures.
41	70	M	PP	Ancien tuberculeux IRC mixte Intervention sous anesthésie locale pour fracture rotule G.	En post-op., décompensation respiratoire Intubation - VA Décès en maison de repos dans un état septique (proteus dans plèvre, sang, urines).
43	72	M	PP	IRC obstructive CPC	décompensation - intubation - VA Etat septique Insuffisance rénale.

IRC : Insuffisance Respiratoire Chronique — CPC : Coeur Pulmonaire Chronique — VA : Ventilation Assistée — PNO : Pneumothorax
BBDC : Bloc de Branche Droit Complet.

10 - 3 - Récidives : 0 cas.

11 - Rôle du terrain.

Mis à part les 4 cas d'insuffisance respiratoire chronique d'évolution fatale, nous avons relevé 6 cas où les antécédents pourraient expliquer une certaine sensibilité individuelle à l'infection respiratoire et prédisposition aux complications mais qui ont évolué favorablement.

Cas n° 1 : 66 ans - M.
Bronchite chronique depuis 15 ans.
CPC (coeur pulmonaire chronique).

Cas n° 10 : 77 ans - M.
Bronchoemphysème.
CPC

Cas n° 13 : 2,5 - F.
Bronchites asthmatiformes.
Rx P : 2 zones emphysémateuses rétrocardiaque et rétrosternale.

Cas n° 17 : 53 ans - M.
Bronchite chronique. Obésité.

Cas n° 25 : 8 ans - F.
Tuberculose excavée de la base G quatre ans auparavant et traitée pendant 20 mois par triple antibiothérapie.
Nombreuses bronchites et infections VAS.
La PP à M.P. était située à la base D.

Cas n° 29 : 8 ans - M.
Stridor les 1ères semaines de la vie, disparu à 2 mois.
Suspiscion d'angiome sous-glottique.

12 - Association M.P. - autres agents infectieux.

Des associations d'agents infectieux ont été retrouvées dans 25 cas sur 44 soit 56,8 %.

Ce chiffre est très important comme nous le verrons plus loin.

12 - 1 - Nombre d'agents mis en évidence.

— mise en évidence d'1 autre agent que le M.P. : 17 / 44
— mise en évidence de 2 autres agents que le M.P. : 1 / 44
— mise en évidence de 3 autres agents que le M.P. : 4 / 44
— mise en évidence de 4 autres agents que le M.P. : 2 / 44
— mise en évidence de 6 autres agents que le M.P. : 1 / 4

12 - 2 - Circonstances de découverte.

— par la sérologie seule : 36 fois
— par isolement dans un produit pathologique : 7 fois.
— par sérologie et isolement : 4 fois.

• Isolement seul :

cas n° 30	:	échovirus	9	selles	1 x
cas n° 39	:	échovirus	7	selles	1 x
		échovirus	7	gorge	1 x
cas n° 41	:	coxsackie	B3	LCR	1 x
				selles	1 x
		herpes		nez-gorge	1 x
cas n° 43	:	coxsackie	B3	selles	1 x

• Sérologie et isolement :

cas n° 9	:	Salmonelle	para B
		coxsackie	B4
cas n° 42	:	coxsackie	B3
cas n° 44	:	coxsackie	B3

12 - 3 - Agents en cause.

ont été mis en évidence :

— 7 fois : virus coxsackie B3
— 5 fois : virus morbilleux
— 4 fois : virus coxsackie B4
— 3 fois : virus influenza A - virus écho 6
— 2 fois : chlamydia - virus parainfluenza 3 - virus écho 3, 7, 9, virus coxsackie A 16.
— 1 fois : salmonelle para B - streptocoque -
virus influenza B - parainfluenza 2
virus ourlien, virus respiratoire syncitial (VRS)
cytomégalovirus (CMV)
herpes virus
virus écho 11, 30
virus coxsackie A9, B2.

Les virus coxsackie et morbilleux sont donc les virus les plus souvent retrouvés en association dans cette étude.
(Ont tous les deux un tropisme nerveux et respiratoire comme le M.P. donc vraisemblable synergie d'action).

13 - Influence du traitement.

Il faut reprendre les critères exposés au paragraphe 9, à savoir les cas où l'infection mycoplasmique évolue isolément sans antécédents particuliers.

On complète le tableau n° 7 par quelques renseignements supplémentaires, à savoir l'évolution de la fièvre, des signes radiologiques en fonction du traitement (tableau n° 9).

Pour les deux derniers cas du tableau 7 (38-39), on se rapportera au paragraphe 7.

Les cas nos 34-36 n'ont pas été retenus, l'un n'ayant pas eu de traitement, l'autre ayant évolué favorablement sous bactrim.

Dans les cas 2, 5, 8, 20, 27, 35, 37, un traitement par cyclines ou érythromycine semble avoir été efficace sur les signes généraux et/ou les signes radiologiques.

Mais une étude parallèle de cas non traités n'étant pas possible, on ne peut conclure nettement sur l'action réelle de l'antibiothérapie sur l'évolution de l'infection. Des auteurs se sont intéressés à ce problème et nous verrons leurs résultats dans le chapitre VIII.

***

TABLEAU N° 9

TRAITEMENT ET EVOLUTION
DES SIGNES GENERAUX ET/OU RADIOLOGIQUES

N°s	Traitement	Evolution
2	Pénicilline (10 j) puis érythromycine (6 j)	Apyrexie vraie 2 j. après début E.
3	Pénicilline 11 j puis cyclines	Apyrexie stable 8 j après début P. soit 4 j après début C.
5	Cyclines	Apyrexie 3 j après début C. RxP. normale 3 semaines après début C.
8	Cyclines	Apyrexie 3 j après début C.
12	Péni puis cyclines	Image Radio persiste 10 j après début C.
16	Traitement antituberculeux péni-solnicol synthécilline	Apyrexie 10 j après le début de l'hospital normalisation de la VS 1 mois après début de la maladie.
20	Cyclines	Nettoyage radiologique en 4 j.
22	Totapen puis cyclines	Fébrile 4 j après début Totapen guérison clinique 2 semaines après début C.
24	Clamoxyl 11 j.	Apyrexie avant début clamoxyl.
27	Péni puis cyclines	Fébrile après 5 j de péni Apyrexie 24 h après début C. Nettoyage radiol. en 10 j.
35	Cyclines	Amélioration radiologique en 5 j. RxP. normale 1 mois après.
37	Totapen - Istipen - Josamycine.	Fébrile sous totapen et istipen puis apyrexie. Disparition de la toux. Nettoyage radiolog. en 3 j.

CHAPITRE VI.

ETUDE DES 260 CAS RECENSES EN 3 ANS DANS LE SERVICE DE VIROLOGIE DE L'INSTITUT PASTEUR

Les 44 cas de mycoplasmose étudiés dans le chapitre précédent ont été diagnostiqués grâce à la réaction de fixation du complément effectuée dans le service du Dr. DENOYEL à l'Institut Pasteur.

Nous allons étendre notre étude à l'ensemble des cas recensés pendant la même période dans ce service ce qui constitue une population plus importante incluant notre série.

Les prélèvements sanguins proviennent de divers hôpitaux ou laboratoires de Lyon et de la région Rhône-Alpes.

Cela fait un total de 260 cas

1977 : 105
1978 : 91
1979 : 64

Le diagnostic est uniquement basé sur la réaction de FC en fonction des critères exposés dans le chapitre V.

Des renseignements détaillés étant souvent difficiles à obtenir, il ne nous est pas possible d'effectuer une étude aussi complète que dans le chapitre précédent.

Nous verrons donc quelques données épidémiologiques générales, la distribution des manifestations cliniques, la localisation des PP, les associations d'agents infectieux.

1 - Généralités.

Comme dans l'étude précédente, le nombre le plus important des cas est pour l'année 1977. Pourtant l'habitude des sérologies multiples systématiques au cours d'un bilan d'infection avec prélèvements sanguins successifs ne s'est prise que progressivement.

On peut donc avancer que 1977 a été une année d'épidémie et il serait intéressant de poursuivre ultérieurement cette étude pour voir s'il y a une périodicité dans ce phénomène.

1 - 1 - Age.

La répartition des cas en fonction de l'âge a été étudiée pour 235 cas sur 260 (85 cas pour 1977, 91 pour 1978, 59 pour 1979).

— 37 cas sur 235 ont moins de 5 ans soit 15,7 %
— 136 cas sur 235 ont entre 5 et 30 ans soit 57,9 %
— 62 cas sur 235 ont plus de 30 ans soit 26,5 %
(pour 27 %, 34 % et 39 % respectivement dans l'étude précédente)
— 104 cas sur 235 ont moins de 10 ans soit 44,2 %
(47,7 % dans chapitre 5).

Dans cette série de 235 cas, l'infection à M.P. prédomine aussi chez les enfants et les adultes jeunes mais il semble que la part des enfants entre 5 et 10 ans y soit plus importante.

Plus de la moitié des cas se situe entre 5 et 30 ans et cela correspond plus à la réalité (cf. chapitre suivant).

1 - 2 - Sexe.

Sur 235 cas, 133 M pour 102 F, soit 57 % de M (contre 66 %)

Pour les moins de 5 ans : 2 M pour 1 F
Pour les moins de 10 ans : 55 M pour 49 F
Pour les plus de 30 ans : 40 M pour 22 F.

Chez les tout jeunes enfants et les adultes âgés, la prédominance masculine est nette. Entre 10 et 30 ans, on a 38 M pour 31 F, donc équilibre des sexes.

1 - 3 - Répartition saisonnière. (cf. tableau n° 10).

Pour les années 1977-1979, il y a une nette dominance de l'automne-hiver mais c'est beaucoup moins net en 1978 où on a le moins grand nombre de cas à l'automne et plus de cas au printemps.

Quoiqu'il en soit, l'infection mycoplasmique dans nos 2 séries a manifestement une évolution saisonnière avec prédominance de la saison froide.

2 - Distribution des manifestations cliniques (cf. tableau n° 11).

233 cas sur 260 sont étudiés.

Nous avons - 163 pneumopathies sur 233 soit 70 %
- 27 manifestations neurologiques soit 11,5 %
Ainsi, on retrouve des chiffres un peu différents de ceux précités (61 % - 18 %).
- 12 manifestations dermatologiques soit 5,5 %

Les derniers cas du tableau sont sporadiques ; à noter cependant 3 cas de fièvre inexpliquée pour lesquels la sérologie à M.P. s'est positivée. On citera à ce propos l'observation rapportée par Y. LEMERCIER (55) au sujet d'un homme de 43 ans hospitalisé pour fièvre oscillante. Au 26ème jour de température, un traitement par la doxycycline fut entrepris sur des arguments mineurs en faveur d'une virose (début brutal, petite toux mais sans image radiologique). La courbe thermique se normalisa en **3 jours.** La pancytopénie (hémoglobine à 10 g, leucopénie à 2700, thrombopénie à 80.000) en 1 semaine. Le seul élément positif fut une séroconversion pour le M.P. (ACFC : 1/10 → 1/256 en 15 j.). L'évolution ultérieure fut très simple.

TABLEAU N° 10 – REPARTITION SAISONNIERE

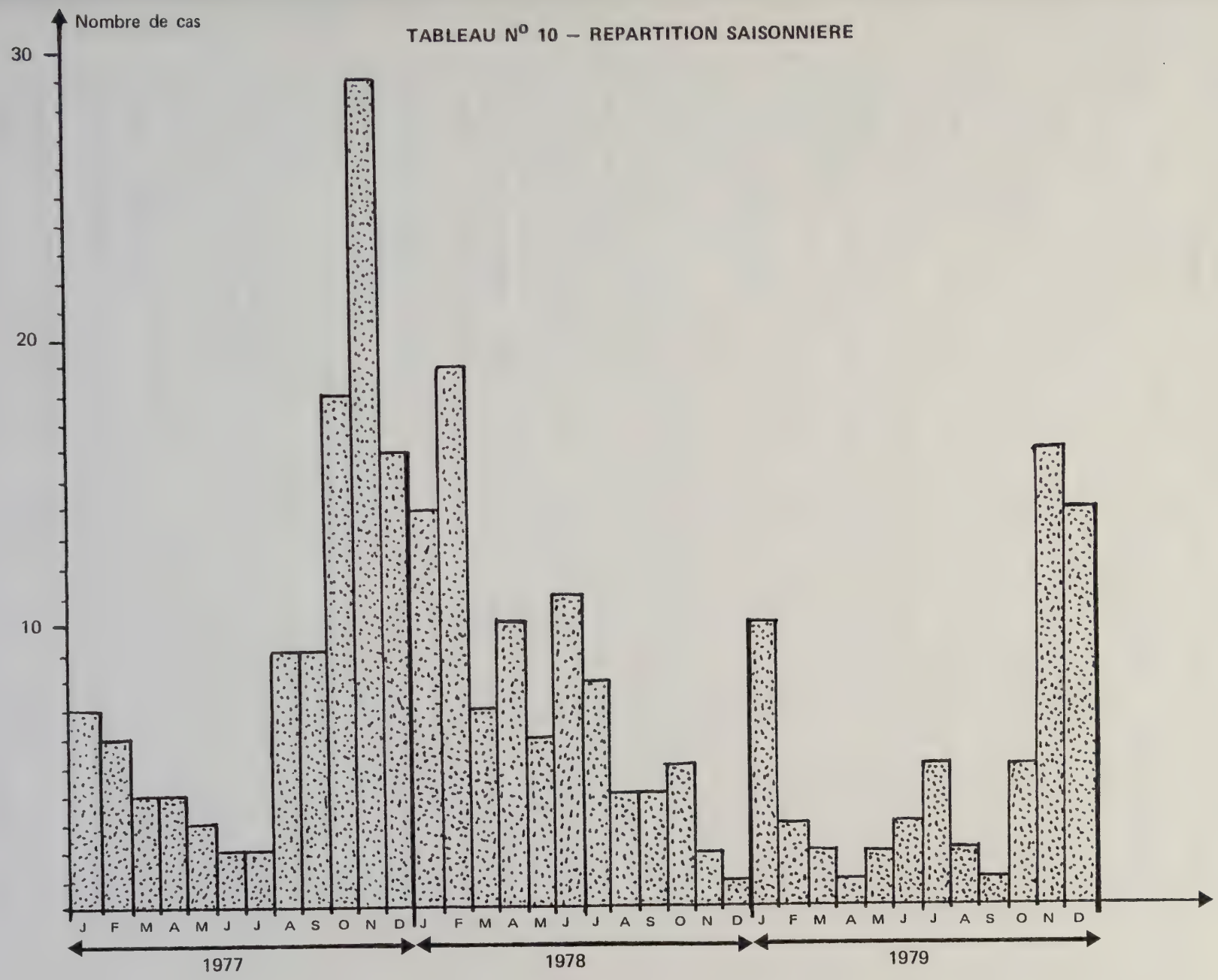


TABLEAU N° 11 DISTRIBUTION DES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Diagnostic	1977	1978	1979	Total
PP	65	65	33	163
Pleuro PP	5	2	0	7
Bronchite	0	1	3	4
Bronchoalvéolite	1	0	3	4
Affection VAS	0	2	0	2
Péricardite	1	1	1	3
Pleuropéricardite	0	1	0	1
Méningite	3	2	2	7
Encéphalite		1		1
PRN	2	5	1	8
Myélite transverse aigue	1			1
Hémiplégie + PP	1			1
Polynévrite	1			1
Atteinte nerfs crâniens		1 (V)	1 (II)	2
Méningoencéphalite			1	1
Méningopolyradiculomyélite		1	1	2
Méningomultinévrite			1	1
Convulsions hyperthermiques	1			1
Syndrome de Brown Sequard			1	1
Syndrome de Stevens Johnson	3		1	4
Erythème polymorphe		1	1	2
Purpura			2	2
Stomatite		1	1	2
Eruption + syndrome méningé		1		1
Eruption + convulsions		1		1
Surdité brusque			2	2
Anémie hémolytique		1		1
Fièvre inexpliquée	1	1	1	3
Syndrome de Fiessinger-Reiter	1			1
RAA		1		1
Arthralgies myalgies		2		2
Total	**86**	**91**	**56**	**233**

3 - Localisation des pneumopathies.

Nous n'avons pu avoir des renseignements complémentaires suffisants que pour 68 cas de pneumopathie isolée ou pleuropneumopathie ou pneumopathie associé à un syndrome extrarespiratoire.

Lobe supérieur D	Lobe moyen	Lobe inférieur D	Lobe supérieur G	Lobe inférieur G	Localisation pluri-lob ou bilatérale.
11	3	17	7	9	21

Ainsi, près d'1/3 des cas ont des localisations multiples.
Les PP se situent préférentiellement à D et dans le LID.

4 - Association MP - autres agents infectieux.

On se base **uniquement sur la sérologie.**

Nous allons envisager le problème sous un angle un peu différent.

En comparant l'évolution des AC vis-à-vis du M.P. et des autres agents découverts lors de l'enquête sérologique systématique multiple, nous allons préciser si l'infection annexe est antérieure, concomittante ou secondaire à la mycoplasmose.

On retient donc les cas où on a au moins deux prélèvements de sang pour étude sérologique, soit 27 cas sur 260.

— **association à 1 agent** : 19 cas

Virus morbilleux (6 x) et virus influenza A (4 x) viennent en tête.

L'infection annexe est 6 x antérieure
L'infection annexe est 9 x concomittante
L'infection annexe est 5 x postérieure.

Le M.P. ne semble donc pas particulièrement être un agent de surinfection. Comme les virus pneumotropes, il est responsable d'une fragilisation de la muqueuse respiratoire, point d'appel à une surinfection.

— **association à 2 agents** : 4 cas

Il faut signaler 2 cas d'association CMV - herpes - M.P. (1 PP et 1 PRN).
Dans le cas de la PP, les AC vis-à-vis de ces 3 agents augmentent simultanément.
Dans la PRN, l'infection par le M.P. est secondaire.

— Pour les autres associations, on recitera le cas de la méningo-multinévrite (cf. chapitre précédent) où on a 6 agents en plus du M.P., que l'on peut tous incriminer et dont la montée des AC précède celle des ACFC du M.P.

— **Au total**, viennent en tête :

virus morbilleux	8 x
virus parainfluenza 3	5
virus influenza A	4
virus herpes	4
chlamydia	3
VRS	3

Ces résultats sont un peu différents de ceux du chapitre V. Ici, les virus morbilleux, parainfluenza et influenza précèdent les différents virus coxsackie et écho, ce qui semble bien en relation avec la fréquence plus grande des PP dans cette série et la part plus restreinte des manifestations neurologiques.

***

CHAPITRE VII.

ETUDE COMPARATIVE DES TRAVAUX PUBLIES LES PLUS RECENTS

1 - Données générales épidémiologiques.

1 - 1 - D'abord, rappelons quelques caractéristiques bien connues maintenant concernant l'infection à M.P., d'après KREIS (48) et FROTTIER (36) :

— C'est une infection endémique avec poussées épidémiques pouvant survenir toute l'année mais principalement fin de l'automne et en hiver.

— La contagiosité est faible ; la transmission du germe se fait par voie aérienne ; il faut des contacts étroits et prolongés pour l'extension de la maladie ; la plupart des épidémies ont eu lieu dans des collectivités fermées (colonies militaires, institutions scolaires).

— Les sujets atteints sont surtout des enfants et adultes jeunes entre 5 et 30 ans.

— Les formes inapparentes sont très nombreuses pendant l'enfance.

— Les réinfections sont possibles.

— L'incubation est de 1 à 3 semaines.

— 50 % des infections restent infracliniques (18).

— La PAP est l'expression clinique de 10 % des cas infectés par le M.P.

1 - 2 - Voici maintenant, en exemple, quelques études choisies dans la littérature :

1 - 2 - 1 - Cas d'une épidémie familiale rapportée par PARVIN H. AZIMI et Coll (76) démontrant bien la contagiosité du M.P. dans une collectivité fermée.

La famille comporte 7 membres (parents + 5 enfants). Tous furent atteints sauf un enfant. Le diagnostic a été confirmé par la réaction de FC qui montra dans tous les cas l'ascension significative du titre initial des AC.

Le 1er cas fut celui de la mère qui fit une pneumonie lingulaire clinique et radiologique.

Puis dans un délai de 14 à 26 jours après le début de la maladie de la mère, les autres cas se déclarèrent, ce qui suggère bien que le foyer infectieux est maternel.

— le père présenta une toux opiniâtre sans signes radiologiques ainsi qu'un fils de 9 ans et un autre de 17 ans.

— un troisième fils de 3 ans fit une bronchite asthmatiforme.

— un quatrième de 13 ans présenta à la fois toux et myringite bilatérale.

Dans tous les cas, les NFS (numération formule sanguine) étaient normales.

Tous furent traités par l'érythromycine sauf le garçon de 13 ans qui n'a eu aucun traitement et pour lequel l'évolution fut spontanément bonne et aussi rapide que chez les autres.

1 - 2 - 2 - Etude d'ANTTI PONKA (79) à l'hôpital Aurora d'Helsinki entre janvier 75 et août 77 à propos de 139 cas d'infection à M.P. diagnostiqués par la réaction de FC.

— il y a 76 F pour 63 M.
— les âges sont compris entre 9 mois et 79 ans.
— 12,2 % ont moins de 5 ans.
— 21,6 % ont plus de 30 ans.

5 patients contractèrent vraisemblablement l'infection à l'hôpital. Il s'agissait de 2 médecins, 1 infirmière, 1 garçon de course et 1 malade chronique.

1 - 2 - 3 - Enquête de E. de LAVERGNE et Coll (51) à propos de 30 cas diagnostiqués par la réaction de FC dont 7 en association avec un isolement positif du M.P.

2 choses à retenir :

— pas d'influence saisonnière dans l'infection mycoplasmique :

Printemps	8 cas
Eté	6
Automne	8
Hiver	8

— les sujets atteints sont essentiellement des enfants et adultes jeunes :
23 cas sur 30 ont entre 5 et 30 ans.
1 cas < 5 ans
6 cas entre 30 et 60 ans
0 cas > 60 ans.

1 - 2 - 4 - Enquête de BROLIN et WERNSTEDT (9).

Sur 59 cas : 27 M - 32 F
Age moyen : 27 ans chez M
29 ans chez F
0 cas < 5 ans
37 cas/59 entre 5 et 30 ans.

1 - 2 - 5 - Etude de J. MIGUERES, A. JOVER et Coll (45) (65) (66) à propos de 50 cas recensés de janvier 70 à décembre 75.

Les auteurs montrent que l'infection évolue selon un fond endémique sur lequel se greffent des petites épidémies indépendantes des saisons.

On a : 35 M - 15 F
2/3 des cas ont plus de 40 ans.
Age moyen : 49,6 ans.

Cette étude a été effectuée en milieu hospitalier avec un recrutement un peu particulier des malades : association fréquente d'affections morbides bronchopulmonaires.

1 - 2 - 6 - Etude de J. CLAVIER et Coll (17).

Sur 13 cas de mycoplasmose
— 8 cas en juin, juillet, août
— 5 cas de décembre à mars

— 7 M - 6 F
— 9 cas ont moins de 30 ans.

1 - 2 - 7 - Etude de H.M. FOY et Coll (32).

Les auteurs ont étudié l'ensemble des PP de 1963 à 1975 à Seattle dans un groupe sélectionné représentant plus de 10 % de la population globale de la ville.

Les PP à M.P. évoluent suivant un mode endémique, **sans rythme saisonnier** mais 2 épidémies furent observées, l'une en 1966, l'autre en 1974.

En juillet 1966, on retrouvait le M.P. dans 42 % des PP et en été 74 dans 50 % alors que sur 12 ans, la moyenne est de 15 % !

Le taux le plus élevé se retrouve chez les enfants de 5 à 9 ans (2 fois plus que chez les enfants de moins de 5 ans, 4 fois plus que chez les adultes).

On retrouve également des taux importants chez les mères de famille de 30 à 39 ans. Cela peut s'expliquer par le débordement d'une immunité partielle lors d'une exposition répétée au M.P. et massive.

1 - 2 - 8 - B. FISHER et Coll (28 b) rapportent une épidémie de PP dans un centre hospitalier qui commença en septembre 75 et dura 11 semaines.

On fit des sérologies chez 71 personnes présentant des signes fonctionnels ou radiologiques de PP ainsi que des recherches de M.P. dans les crachats et la gorge.

On trouva une séroconversion pour le M.P. Dans 19 cas sans association avec un autre virus.

L'épidémie avait commencé par 2 médecins et un administrateur et toutes les personnes atteintes étaient employées à l'hôpital.

L'épidémie n'a pas atteint les malades qui pourtant étaient immunodéprimés pour la plupart (les protections d'hygiène prises par le personnel ont certainement eu un rôle dans la sauvegarde des patients).

Les 19 employés habitaient dans des lieux dispersés.
D'autre part, les centres hospitaliers voisins n'ont pas présenté un tel phénomène.

L'hôpital semble donc avoir été le réservoir de germes et pourtant l'enquête n'a pas trouvé un lieu commun fréquenté par ces 19 sujets de manière assidue et prolongée.
La population est donc ouverte et fermée à la fois.

1 - 2 - 9 - Thèse de J.P. ALLARD (1980) (1).

Une enquête sérologique a été effectuée 3 hivers de suite (76-77/77-78/78-79) vis-à-vis des virus respiratoires chez 1547 malades d'un service de pneumologie adulte.

138 cas furent positifs dont 27 pour le M.P. soit 19,5 %.

Ce chiffre est très voisin de celui que nous avons calculé pour la clinique des maladies infectieuses : 20 %.

Le M.P. se plaçait derrière les myxovirus influenza A et parainfluenza 1-2-3.

La distribution des affections à M.P. est assez uniforme sur les 3 ans et n'est pas influencée par les épidémies virales.

Le M.P. semble donc circuler en permanence, représentant entre 13 et 25,6 % des diagnostics portés.

Les malades ont entre 18 et 89 ans ; âge moyen : 51,5 ans.
(mais il s'agit d'un service d'adultes seulement).

Conclusion :

S'il est classique de dire que l'infection mycoplasmique évolue suivant un mode endémique avec recrudescence hivernale, nous voyons bien que cet élément est remis en question, les épidémies pouvant survenir à n'importe quel moment et H.M. FOY cite 2 épidémies à 8 ans d'intervalle (on se retrouve un peu dans le cas de l'épidémiologie du virus influenza A).

Quant aux facteurs âge, sexe, contagiosité, les études semblent la plupart en accord avec la nôtre bien que la prédominance masculine ne soit pas toujours aussi nette.

2 - Distribution des manifestations cliniques dues au M.P. dans une population triée sur des critères sérologiques.

Nous avons relevé 2 études :

2 - 1 - celle d'Antti PONKA (79) : 139 cas en 2 ans et demi.

PP	114	méningite aseptique	1
bronchite aigue	3	PRN	1
exacerbation de bronchite chronique	2	arthrite de la hanche	3
abcès pulmonaire	1	syndrome de Reiter	1
pleurésie	1	myocardite	2
gingivostomatite	1	fièvre d'étiologie indéterminée	2
affection VAS	1	érythème exsudatif multiforme	1
méningoencéphalite	2	syndrome de Wissler	1
encéphalite	1	Parotidite	1

soit PP : 82 % des cas manifestations neurologiques : 3,6 % des cas.

2 - 2 - celle de E. de LAVERGNE (51) : 30 cas de 1972 à 1976.

PP isolée	23
PP + anémie hémolytique	1
PP + syndrome de Stevens-Johnson	3
affection VAS	1
convulsions hyperthermiques	1
éruption lors d'une revaccination variolique	1

soit PP : 77 % des cas manifestations dermatologiques : 10 %.

2 - 3 - Rappel de nos résultats

— série de 44 cas : PP 19 cas sur 44 soit 43 %
manifestations neurologiques 18 %

— série de 260 cas : PP 163 cas sur 233 soit 70 %
manifestations neurologiques 11,5 %
manifestations dermatologiques 5,5 %

Les manifestations respiratoires sont constamment prédominantes mais il y a une grande distorsion dans les résultats.

Cela peut s'expliquer par des populations non homogènes et aussi par la pathogénie capricieuse propre au M.P.

3 - Part de responsabilité du M.P. dans les P.P. d'allure virale.

Nous avions trouvé un chiffre de 20 %.

1) Antti PONKA (79) (en 3 ans) 7,4 % 2,2 % en 1975
7,7 % en 1976
14,9 % en 1977

2) J. CLAVIER (17) (en 5 ans) 7 %

3) H.M. FOY (32) 15 %

4) J. MIGUERES (66) 23 %

5) KREIS (48) dans une étude complète de la littérature, cite des chiffres allant de 16 à 51 %.

4 - Aspects radiologiques pulmonaires.

Le plus souvent, les images radiologiques sont peu caractéristiques, évocatrices de PP virale :

— épaississement des travées bronchovasculaires hiliodiaphragmatiques
— opacités parenchymateuses lobaires ou segmentaires non homogènes

— hiles élargis avec adénopathies (souvent chez l'enfant).

Les images se situent préférentiellement aux bases, le plus souvent unilatéralement à D.

Les PP peuvent s'accompagner d'épanchements pleuraux.

Il existe parfois une véritable condensation pneumonique, des formes abcédées, des épanchements pleuraux isolés, des adénopathies médiastinales isolées, atélectasie, images pseudo-cavitaires ...

D'après FORSYTH et CHANOCK, il semble que les signes radiologiques sont les plus caractéristiques entre le 4ème et le 16ème jour. Ils peuvent persister longtemps parfois jusqu'à la 9ème semaine d'évolution de la maladie (KITAMOTO : 24,5 j en moyenne). Habituellement : résolution en 3 à 4 semaines.

Nous avons rassemblé dans les tableaux n°s 12-13 les résultats rapportés par différents auteurs et les nôtres à propos de la localisation des images parenchymateuses et des différents types de lésion.

Dans 2 cas, nous avons trouvé des chiffres très différents par rapport aux autres auteurs :

— épanchement pleural associé : 2/19 soit 10,5 % contre le double pour la majorité des auteurs

— dans notre série de 44 cas, nous avons 32 % de cas d'images disséminées contre 3,4 % pour BROLIN et WERNSTEDT ; et 32 % de localisation aux bases contre 61,7 % pour J. MIGUERES. (A ce propos, on peut rappeler que notre étude regroupe un grand nombre de cas d'insuffisance respiratoire décompensée lors d'une surinfection avec images multiples, complexes).

I. BROLIN et L. WERNSTEDT (9) ont particulièrement étudié les signes radiologiques lors de l'infection à M.P.

Leur étude porte sur 59 cas diagnostiqués par la réaction de FC. Les radiographies ont été examinées rétrospectivement.

Les auteurs ont distingué 3 groupes de signes radiologiques :

— condensation homogène pneumonique,
— infiltrat alvéolaire non homogène comme dans une broncho P.P. virale
— aspect réticulé ou réticulo-nodulaire interstitiel.

Le 2ème cas se retrouve chez 24 F sur 32
et 14 M sur 27

15 cas sur 59 présentent deux aspects différents sur la même radio.

Quelle que soit la date de la radiographie dans l'évolution de la maladie, on retrouve les mêmes proportions entre les 3 types. Ces 3 types ne semblent donc pas se succéder chronologiquement chez le même sujet.

Ces auteurs signalent 8 cas d'épanchement pleural mais ne précisent pas s'ils sont isolés ou associés à 1 atteinte parenchymateuse.

Dans la majorité des cas, on a estimé l'épanchement à 100-200 ml.

4 cas à D
2 cas à G
2 cas bilat.

La disparition de l'épanchement fut rapide et spontanée dans tous les cas.

D'autre part, il n'y a pas de relation entre âge du sujet et type de signes radiologiques.

Les images interstitielles régressent plus vite que les images alvéolaires. On peut penser que les 1ères sont plutôt le siège de réactions Ag-Ac et que les 2èmes sont plus de nature immunologique. Les 2èmes étant plus souvent rencontrées chez les femmes, on peut se demander si celles-ci ne développent pas une meilleure immunité ce qui expliquerait en partie leur plus grande résistance au MP par rapport aux hommes et un nombre plus important d'infections infracliniques, responsable de la prédominance masculine dans les manifestations pathologiques.

5 - Manifestations neurologiques.

A l'aide de quelques publications, nous allons passer en revue les différentes manifestations neurologiques en relation avec le M.P.

La relation de cause à effet est basée principalement sur des critères sérologiques à savoir la réaction de FC essentiellement.

L'isolement du MP dans le LCR n'a été réussi qu'une seule fois.

5 - 1 - Nous allons commencer par voir l'étude de R.J. LERER de 1973 (56) à propos de 5 cas personnels et de 45 cas publiés dans la littérature.

5 - 1 - 1 - Cet auteur distingue 7 tableaux cliniques :

– méningite	10 fois sur 50
– encéphalite	26
– psychose	4
– ataxie cérébelleuse	7
– hémiplégie	4
– myélite transverse	1
– radiculite	15

Il met à part l'atteinte des nerfs crâniens : 10 fois

Etant donnée la variété des atteintes, on peut parler d'encéphalomyéloradiculopathie.

5 - 1 - 2 - Age

– moins de 6 ans : 0
– de 6 à 20 ans : 25/47
– > 21 : 22/47.

TABLEAU N° 12

	Localisation des lésions parenchymateuses						
AUTEURS	base	apex	unilob	pluri lob. ou bilatérales	régions périhilaires	images disséminées	épanchement pleural associé
d'après MUFSON (68) Purcell	75 à 90 % des cas.	25 %	80 %	20 %			
d'après NAFTALIN (70) SOBESLAVSKY (89)							20 à 25 % des cas.
Antti PONKA (79)				33 %			20 cas sur 121 affections BPP 16,5 %
de LAVERGNE (51)							26 %
BROLIN WERNSTEDT (9)				39 %	6,8 %	3,4 %	
MIGUERES (66)	61,7 %		79 %				23 %
Etude personnelle	6/19 32 %	5/19 26 %	13/19 68 %	6/19 32 %		6/19 32 %	2/19 10,5 %

TABLEAU N° 13.

AUTEURS	Adénopathies hilaires isolées ou associées	Pneumothorax spontané	Abcès pulmonaire	Condensation lobaire pneumonique	Epanchement pleural isolé	atélectasie
Antti PONKA (79)			1 cas sur 121 affections bronchopulm.			
E. de LAVERGNE (51)				34,7 % (8/23)		
BROLIN WERNSTEDT (9)	22 % (13 cas / 59)			20 % (12/59 dont 3 avec atélectasie)		3 cas / 59
J. MIGUERES (65)		3/41				
Etude personnelle	21 % (4 / 19)	0	0	26 % (5 / 19)	0	1/19 Isolée 1/19 associée

5 - 1 - 3 - Sexe.

— 4 M pour 1 F chez les moins de 20 ans
— pas de différence au-dessus.

5 - 1 - 4 - Fréquence des associations d'affections respiratoires ou des VAS : 79 %

— bronchite et/ou pneumopathie	58 %
— rhinite, pharyngite et/ou otite	21 %
— aucune	21 %

5 - 1 - 5 - Intervalle moyen entre début des signes respiratoires et signes neurologiques.

10,1 jours.

5 - 1 - 6 - Séquelles.

Il semble que ce sont surtout les encéphalites localisées, radiculites et myélites transverses les responsables.

7 cas sur 10 séquelles ont moins de 14 ans.

5 - 1 - 7 - Mortalité.

5 cas/50 mais sans relation avec l'atteinte neurologique.

5 - 1 - 8 - Etude du LCR : pas de particularité propre.

Les modifications retrouvées sont en relation avec le type d'atteinte neurologique.

5 - 1 - 9 - Fréquence des affections neurologiques au cours d'infections à M.P.

0,1 à 7 % (93).

5 - 2 - En parallèle, voici l'étude de K. LIND et Coll (58) très sérieuse qui porte sur 19 cas d'infections aigues du SNC (système nerveux central) associées à une réaction de FC positive pour le M.P.

L'étude concernait au départ 371 cas d'affections non bactériennes du SNC du 1er Novembre 1971 au 1er Juin 1976.

19/371 soit 5,1 % des cas.

Le diagnostic était fait non seulement par la réaction de FC mais aussi par l'immunofluorescence et sur des critères bactériologiques avec recherche du M.P. dans la gorge et le LCR.

En parallèle, des sérologies virales furent faites ainsi que des recherches de virus dans les selles et le LCR.

On rechercha également les AC anticerveau et on mesura le taux des IgM par radio-immuno diffusion.

5 - 2 - 1 - Ces auteurs distinguent 5 tableaux cliniques.

— méningite lymphocytaire	10 cas
— encéphalite	7
— myélite transverse	1
— PRN	1
— neuropathie périphérique	

5 - 2 - 2 - Age.

2 cas < 5 ans
9 cas entre 5 et 20
8 cas > 20

5 - 2 - 3 - Sexe : 11 M - 8 F

Pas de différence nette entre M et F sauf chez les enfants de moins de 10 ans où on a 2 fois plus de M.

5 - 2 - 4 - Fréquence des associations d'affections respiratoires ou des VAS :

11 cas sur 19 soit 58 %.
PP : 8 cas
VAS : 3 cas.

Dans 7 cas sur 8, la PP est associée à 1 méningite lymphocytaire. Les autres syndromes semblent évoluer plus isolément.

5 - 2 - 5 - Intervalle moyen entre début des signes respiratoires et des signes neurologiques.

6 jours.

5 - 2 - 6 - Séquelles.

— 5 cas sur 19 soit 25 %
— 4,9 % des sujets atteints d'une affection neurologique non mycoplasmique eurent des séquelles.

Le M.P. semble donc être un agent plus nocif.

5 - 2 - 7 - Mortalité : 0 cas.

5 - 2 - 8 - Isolément du M.P.

— 1 seule fois dans la gorge avec un M. salivarium chez une femme de 35 ans (méningite + PP)
— LCR : jamais.

5 - 2 - 9 - Dosage IgM.

Les taux d'IgM sont plus élevés dans le groupe des affections neurologiques à M.P. que dans les autres.

5 - 2 - 10 - AC anticerveau.

2 cas sur 19
— femme de 18 ans : myélite transverse
— femme de 35 ans : méningite + PP (M.P. isolé dans la gorge).

5 - 2 - 11 - Effet du traitement par cyclines ou érythromycine.

5 cas sur 19 furent traités dont 3 gardèrent des séquelles.
Donc pas de conclusion nette.

5 - 3 - Etude de P. Le BIGOT (53) à propos de 12 cas.

5 - 3 - 1 - Tableaux cliniques.

— PRN 8 cas
— encéphalite 1 cas
— encéphalite + atteinte des 3e et 6e nerfs crâniens G. 1 cas
— syndrome méningé + atteinte des nerfs crâniens D : 3 - 5 - 6 - 7 - 9 - 10 1 cas
— atteinte des nerfs crâniens D et G : 3 et 6
+ paralysie hémi-voile G
+ nystagnus horizontal 1 cas.

5 - 3 - 2 - Age.

— moins de 10 ans : 0 cas
— entre 10 et 30 ans : 7 cas 4 F - 3 M
— plus de 30 ans : 5 cas 2 F - 3 M.

5 - 3 - 3 - Sexe.

6 F - 6 M.
Pas de différence entre les sexes mais on n'a pas d'observation de jeunes enfants

5 - 3 - 4 - Fréquence des associations d'affections respiratoires ou des VAS.

11 cas sur 12 : 91 %

5 - 3 - 5 - Séquelles :

2 cas sur 12.
— astasie - abasie dans le cas de l'encéphalite
— discret syndrome vestibulaire D et parésie faciale D pour l'atteinte de nerfs crâniens multiples.

5 - 3 - 6 - Mortalité.

1 cas par complication intercurrente étrangère.

5 - 3 - 7 - La recherche du M.P. dans selles - gorge - LCR a toujours été infructueuse.

5 - 3 - 8 - L'évolution semble indépendante de la thérapeutique.

5 - 3 - 9 - On a retrouvé le M.P. à l'origine de

2 méningoencéphalites sur 84 soit 2,4 %
10 PRN sur 121 soit 8 %
(service de réanimation).

5 - 4 - Atteintes oculaires.

Dans notre série de 260 cas, si l'on se réfère au tableau n° 11, on note une atteinte du nerf optique : il s'agissait d'une jeune femme de 20 ans et demi présentant une névrite optique rétrobulbaire D avec forte suspiscion de sclérose multiloculaire.

Un cas d'uvéoméningite aigue a été signalé par J.P. CARRIERE et Coll (16) chez une fillette de 8 ans associée à un syndrome fébrile avec toux et se manifestant par 1 cécité brutale D.

Le FO montrait une rétinopapillite majeure avec oedème et quelques hémorragies périmaculaires.
Il en subsista une atrophie optique D.

Une autre atteinte oculaire est rapportée par P. Le BIGOT (52) au cours d'une encéphalite avec hallucinations, onirisme, précédée d'1 PP du lobe supérieur G. très fébrile chez un homme de 34 ans. L'atteinte oculaire se développa 25 jours après le début de la maladie.

Le FO montrait un important oedème maculaire bilatéral avec présence d'hémorragies au centre blanc, papilles et artères normales mais nombreux foyers hémorragiques périphériques.

Il resta des séquelles d'origine vasculaire dans la région périfovéolaire.

5 - 5 - Enfin, il reste à parler de la possibilité de psychose confusionnelle (3 cas rapportés par STERNER et BIBERFELD (93)) et de l'observation de F. POUPLARD (82) à propos d'un cas d'aphasie acquise avec épilepsie (syndrome de LANDAU et KLEFFNER) chez un enfant de 5 ans.

Celui-ci perdit le langage en 4 mois avec à l'EEG de grandes décharges de pointe-onde bilatérales.
Les auteurs n'ont retrouvé dans les antécédents qu'un épisode infectieux avec réaction méningée. La maladie semble évoluer par épisodes contemporains à des infections indéfinies.
Le seul élément sérologique spécifique est un titre élevé d'ACFC à 1/128 pour le M.P. à plusieurs reprises en-dehors de tout épisode infectieux.

Conclusion :

Si on reprend les résultats exposés pour la série de 44 cas, on se rend compte qu'ils sont relativement conformes à ceux exposés ci-dessus : à savoir, la grande diversité des atteintes neurologiques, leur association presque constante à des manifestations respiratoires mais avec un décalage de 6 à 10 jours, la rareté des séquelles et le peu d'influence d'un traitement antibiotique.

Les enfants et les adultes jeunes sont les plus fréquemment concernés et en-dessous de 10 ans, le garçon est 2 à 3 fois plus souvent atteint que la fille.

On tente d'expliquer ces phénomènes en invoquant un mécanisme d'ordre immunologique.

Les lésions apparaissent dans un délai allant du 3ème au 20ème jour après la maladie respiratoire initiale si elle existe (49) (elle peut passer inaperçue). On aurait donc fabrication d'AC qui pourraient ensuite se fixer sur les structures nerveuses ayant des composants proches des Ag mycoplasmiques, ce qui expliquerait la diffusion et la variété des lésions neurologiques.

6 - Manifestations cardiaques.

Dans notre étude, nous n'avons pas relevé beaucoup d'affections cardiaques : aucune dans la série des 44 observations de la clinique des maladies infectieuses et tout au plus 3 péricardites et 1 pleuropéricardite en 3 ans parmi les 260 cas de l'Institut Pasteur.

Mais les publications sur le rôle du M.P. dans la genèse d'affections cardiaques isolées ou associées à une affection respiratoire sont de plus en plus nombreuses, dont certaines fort intéressantes et il nous est apparu être un devoir de les exposer.

6 - 1 - Pathogénie.

Elle n'est pas encore bien élucidée. Voici quelques hypothèses exposées par Antti PONKA (80).

6 - 1 - 1 - Soit il s'agit d'1 atteinte directe ou indirecte par le M.P.

— invasion directe du myocarde par l'intermédiaire des canaux lymphatiques unissant gorge et amygdales avec le coeur ; ou par les voies aériennes basses par contiguité.

— action indirecte par mécanisme auto-immun :
. modification d'un composant du tissu cardiaque par l'infection mycoplasmique, ce qui provoque la formation d'auto AC
. ou communauté antigénique entre les lipides mycoplasmiques et le tissu cardiaque ; les AC fabriqués contre l'Ag mycop. vont se fixer sur le coeur.

De telles hypothèses ont aussi été formulées pour expliquer les lésions pancréatiques, neurologiques, articulaires.

— les infections à M.P. peuvent s'accompagner de CIVD (23) (73) et on peut se demander si les manifestations cardiaques ne s'expliquent pas en partie par la formation de microthrombi dans les artères coronaires.

6 - 1 - 2 - Soit l'ascension des AC anti MP est due à des réactions croisées avec d'autres Ag.

— Ag d'un autre mycoplasme

— un autre facteur tel un virus ou l'anoxie peut modifier le tissu cardiaque et entrainer la fabrication d'auto AC

— double affection : affection à MP + atteinte cardiaque d'une autre origine.

6 - 2 - Etude clinique-épidémiologique.

6 - 2 - 1 - Antti PONKA (80).

Sur 560 cas avec sérologie positive pour le MP, 25 affections cardiaques soit 4,5 %

. 19 périmyocardites - 6 péricardites.
(aucune autre étiologie n'a été trouvée).

. 13 F - 12 M de 1 à 68 ans (moyenne 38 ans)

. les affections sont plus fréquentes en décembre et février.

. sur ces 25 cas, 17 avaient ou avaient eu des signes respiratoires (dont 10 avec signes Rx)

. la moyenne des titres des ACFC est plus élevée chez ces sujets que chez d'autres, porteurs de symptômes extracardiaques d'origine mycoplasmique.

. **11 cas sur 23** gardèrent des séquelles

. un traitement antibiotique efficace sur le M.P. ne réduisit pas l'évolution de la maladie ni le nombre des séquelles.

La répartition des affections cardiaques en fonction du sexe, des saisons ainsi que l'augmentation des ACFC sont bien des arguments en faveur du M.P.

6 - 2 - 2 - J.C. CARRE, S. CONDOURET et Coll (15) firent une enquête de 1973 à 1974 dans les services de pneumologie et de cardiologie de l'hôpital de Carcassonne.

15 infections mycoplasmiques furent découvertes dont 4 affections cardiaques.

— 1 pleuropéricardite chez une femme de 70 ans traitée par cyclines avec évolution favorable.

— 1 myocardite fébrile avec PP bilatérale chez une femme de 46 ans ; persistance de l'état fébrile pendant 3 semaines sous ampicilline. Résolution complète

— troubles du rythme chez une femme de 65 ans sans antécédents : tachyarythmie par FA avec accès de tachycardie ventriculaire

— troubles du rythme chez un homme de 65 ans : tachycardie avec épisodes d'extrasystoles ventriculaires.

Dans cette étude, un traitement adéquat par cyclines semble bien avoir écourté la maladie et on peut se demander si dans le 2ème cas, l'usage de cyclines ou d'érythromycine n'aurait pas amené l'apyrexie plus précocément.

6 - 2 - 3 - Etude de J. MILTON (67) : en 4 ans, ont été recueillis 3 525 sérums chez des sujets porteurs d'une affection type virale.

141 furent positifs pour le M.P., dont 13 affections cardiovasculaires contemporaines de la montée des AC soit **9,2** % (le double par rapport à A. PONKA)

. 8 péricardites - 5 myocardites

. 11 M - 2 F (moyenne d'âge : 46 ans)

. dans 11 cas sur 13, les sujets présentèrent une affection des VAS environ 11 jours avant l'hospitalisation

. complications : 4 cas/13
3 insuffisances ventriculaires G.
1 hémopéricarde (héparine instituée pour suspiscion d'embolie pulmonaire).

. décès : 1 cas sur 13 (terrain débilité : alcoolisme, coronaropathie, infarctus à l'autopsie)

. ni le titre des AC, ni l'âge, ni le délai entre l'infection aigue respiratoire et le développement de la cardiopathie ne semble donner une indication pour le pronostic.

Le seul facteur de gravité semble être le pic de température : les cas bénins ou peu graves n'ont pas dépassé 37°7, les cas graves allant jusqu'à 39°2.

. séquelles : 2 cas sur 13.

Dans le groupe étudié global, 663 avaient une pathologie cardiaque dont 12 avec sérologie positive pour le M.P. soit **1,8** %.

L'auteur en conclusion conseille de penser au M.P. devant l'association :
affection VAS
PP
péricardite ou myocardite
et d'instituer un traitement précoce par tétracyclines ou érythromycine car il aurait un effet certain favorable sur l'évolution et la diminution de la morbidité.

6 - 2 - 4 - Cette dernière hypothèse est confirmée par R. CAHEN et coll (13) qui rapportent le cas d'une péricardite aigue avec séroconversion pour le M.P., traitée pendant 4 semaines à l'aspirine avec persistance du fébricule, de la VS élevée et de la leucocytose et dont l'amélioration fut très nette dès l'instauration de la doxycycline.

6 - 2 - 5 - On voit donc que les affections cardiaques consistent surtout en des péricardites ou myocardites avec ou sans troubles du rythme.
B. FRIEDLI et coll (35) citent le cas d'un bloc auriculoventriculaire complet chez un enfant de 18 mois sans aucun antécédent, précédé 3 semaines auparavant d'une affection bénigne des VAS. La scène clinique débuta par 2 syncopes et une insuffisance cardiaque se développa secondairement dans un contexte infectieux (fièvre, leucocytose).

L'enquête sérologique révéla une ascension des AC pour le MP et une diminution des AC pour le VRS. L'enfant quitta le service avec un pace-maker et 20 mois après, il n'y avait toujours pas de rythme sinusal.

6 - 2 - 6 - Enfin, il faut mentionner l'observation publiée par H. MARESH et coll (63) à propos d'une femme de 49 ans hospitalisée pour pneumopathie des 2 bases, leucocytose à polynucléaires (13600) et un sodium sanguin à 122.

Au 10ème jour de l'hospitalisation, elle développa une myocardite avec à l'ECG des signes d'infarctus aigu latéral.

GB : 26 000	petite hémoglobinurie
hématocrite : 25 %	AF : 1/256
plaquettes : 1.065.000	test de Coombs direct : +
réticulocytes : 6,5 %	transaminases subnormales
	CPK : 273.

Au 15ème jour, les signes d'infarctus régressèrent et 2 mois après, seules des petites modifications non spécifiques des ondes T persistaient.

L'enquête sérologique ne montre qu'une séroconversion pour le M.P.

Ainsi, on a assisté à une évolution en 2 temps :

— PP + secrétion inappropriée d'ADH ?
— myocardite avec signes électriques d'infarctus et anémie hémolytique à AF.

D'après cette observation et l'opinion de divers auteurs, MARESH conclut à 2 formes distinctes éventuelles de myocardite :

— myocardite précoce contemporaine de l'atteinte respiratoire et en relation possible avec une action directe toxique
— myocardite plus tardive se développant lors de la résolution de l'affection respiratoire et d'origine immunologique.

On retrouve ainsi les hypothèses d'Antti PONKA.

La présence d'une hyperplaquettose chez cette malade pourrait bien être responsable de thrombi coronariens à l'origine des anomalies ECG et des petites variations enzymatiques. Toutefois, la rapidité de la résolution des signes électriques tempère cette possibilité.

7 - Manifestations dermatologiques.

Dans notre série de 44 cas, nous avons un érythème polymorphe.
Dans la série de 260 cas de l'Institut Pasteur (tableau n° 11), on a 12 manifestations dermatologiques dont 4 syndromes de STEVENS-JOHNSON (S.J.).

Le syndrome de S.J. est la manifestation cutanéomuqueuse la plus connue et la plus étudiée dans le cadre de l'infection à M.P.

Il existe de nombreuses autres lésions à type de rashs maculo-papulaires, d'éruptions morbilliformes, vésiculeuses, urticariennes ..., transitoires et bénignes, et présentes environ dans 1/4 des infections à M.P. (86) (9 à 33 % (19)).

La plupart des patients présente des signes respiratoires évocateurs associés.

Les antibiotiques actifs sur le M.P. n'ont pas d'influence significative sur l'évolution des lésions cutanées. Il n'est pas à exclure que comme c'est le cas pour la mononucléose infectieuse, l'infection à M.P. favorise ou intensifie les manifestations éruptives lorsqu'un traitement par l'ampicilline a été entrepris.

L'association PP aigue-éruption fait discuter la rougeole mais aussi les infections à virus coxsackie 9 et écho, adénovirus, myxovirus parainfluenza, psittacose, MNI et aux USA la coccidioïdomycose (19).

Il semblerait que le syndrome de S.J. soit plus fréquent dans une affection respiratoire à AF + quand celle-ci est due au M.P., ainsi que les réactions urticariennes et les exanthèmes non spécifiques (K. LIND (57)) alors que l'érythème polymorphe, l'érythème noueux, le purpura rhumatoïde se retrouvent plus dans les affections respiratoires à AF dues à un autre agent.

Il n'y a pas vraiment un sexe plus touché que l'autre.

La présence d'AF est également retrouvée dans 3 syndromes de S.J. sur 4 au cours de l'épidémie de 18 mois à Bristol (95).

A. COSNES (22) nous cite le cas d'une triple association : PP-éruption-méningomyélite chez un garçon de 31 ans avec ascension des ACFC pour le M.P. Les signes neurologiques étaient apparus 15 jours après le début des manifestations dermatologiques. Le malade guérit complètement.

Dans les 2 cas rapportés par P. GERMAIN et coll (37) chez des garçons de 17 ans et 7 ans (SJ + BPP), on avait aussi des AF positives.

Parfois, le syndrome de S.J. se réduit à une atteinte des muqueuses essentiellement buccale et il faudra donc évoquer d'autres agents en particulier le virus herpétique ou le coxsackie mais ce qui orientera plutôt vers le M.P., c'est le caractère intense et diffus de la stomatite et la variété des localisations pluriorificielles qu'il y ait ou non PP ou exanthème (50).

Comme pour les manifestations cardiaques et neurologiques, on invoquerait plutôt un mécanisme immunologique bien qu'on ait déjà retrouvé le M.P. dans des lésions cutanées.

8 - Manifestations articulaires.

Myalgies et arthralgies sont fréquentes au cours des infections à M.P. : 15 à 45 % des cas (26).

Dans notre étude (tableau 11) sont relevés 4 cas sur 233 d'affections articulaires.

8 - 1 - L.A. HERNANDEZ et coll (40) envoyèrent un questionnaire à 45 sujets ayant eu une affection fébrile respiratoire à M.P. confirmée par la sérologie.

Sur 38 réponses, 7 signalèrent des signes articulaires soit 18%.

- sexe : 3 M - 4 F
- âge : de 6 à 41 ans - moyenne **25 ans**
- les manifestations articulaires apparurent de 3 à 8 jours après le début de la maladie respiratoire.
- articulations touchées : épaules, genoux, poignets, coudes, chevilles
- processus migratoire dans 3 cas sur 7
- raideur matinale prononcée dans tous les cas
- aspect fluxionnaire dans 1 cas/7
- rétrocession des signes en 8 semaines dans 4/7
  en 1 an dans 3/7.

. **Dans un cas :** la symptômatologie évoquait une PR (polyarthrite rhumatoïde) avec atteinte périphérique, symétrique, apparaissant 3 semaines après l'infection M.P. avec hypertrophie synoviale des articulations métacarpo-phalangiennes et interphalangiennes proximales.

Le facteur rhumatoïde est retrouvé au 1/32

Pas de signes Rx.

Diminution des compléments C3 et C4 puis normalisation.

. **Dans un autre cas :** les signes articulaires apparurent 1 mois après l'affection respiratoire avec atteinte des poignets, mains, chevilles. Le sujet a été traité par la phénylbutazone et 2 mois après, il fit une arthrite aseptique de la 1ère articulation métatarsophalangienne G.
D'autre part, au niveau du **carpe G**, la radio montra une érosion juxta articulaire.

Ainsi, cette 1ère étude montre la possibilité au cours ou au détour d'une infection à M.P. d'une atteinte polyarticulaire migratrice atteignant les articulations moyennes avec raideur matinale et parfois caractère fluxionnaire. Elle peut être au 1er plan du tableau clinique, et guérit spontanément en quelques semaines.

L'atteinte est le plus souvent asymétrique.

Le terme le plus approprié est celui d'**arthrite réactive.**

8 - 2 - Quelques précisions nous sont apportées par Antti PONKA (81).

— sur 1259 cas de mycoplasmose, 11 ont des signes articulaires soit **0,8** %

— 6 monoarthrites (jamais décrit auparavant mais on rappelle notre observation n° 39 tableau 7)

— 5 polyarthrites

— sexe : 6 M - 5 F

— âge : de 1 à 64 ans, moyenne **19 ans**

— les manifestations articulaires apparaissent 2 semaines en moyenne après les signes respiratoires

— fièvre dans tous les cas

— localisation des monoarthrites : hanche 4x
genou 1x
cheville 1x

— caractère fluxionnaire : 1/6

— durée des symptômes : 1 à 10 semaines.

— **Cas particuliers :**

. 2 syndromes de Reiter sur 5 polyarthrites avec conjonctivite, pyurie aseptique, myocardite.
Jamais décrit auparavant.
(Cf. tableau 11 : nous avons relevé 1 cas de syndrome de Fiessinger - Reiter en 1977 sur 233 cas).
. 1 monoarthrite + anémie hémolytique
. 1 polyarthrite et myocardite
. 1 polyarthrite suivie d'un syndrome myasthénique
. 1 polyarthrite + leucémie

Nous voyons donc que les 5 cas de polyarthrite s'accompagnent d'autres manifestations.

Un seul cas de monoarthrite se complique d'une anémie hémolytique. Les autres évoluent isolément.

— **Biologie** : VS augmentée dans tous les cas
Latex-Waaler Rose, facteur rhumatoïde : négatifs
AC ourliens positifs 2x
leucocytose à plus de 10 000 dans 4 cas/11.

— **Radio** : 1 PP sur 11
Rx osseuses normales sauf dans 1 cas de monoarthrite de hanche G sur arthrose où on a 2 érosions juxtaarticulaires sur fémur.

— **Evolution** : guérison complète sans antibiotiques.

Donc, on note quelques petites différences entre ces 2 études notamment au niveau de la fréquence des atteintes articulaires lors de mycoplasmoses (18 % - 0,8 % !).

Les sujets sont relativement jeunes. Les signes articulaires décalés/signes respiratoires.

Le pronostic est bon, les signes radiologiques rares.

La pathogénie est inconnue ; il est vraisemblable que l'arthrite est due à l'invasion directe par le MP. des articulations (97) et on évoque aussi comme dans toutes les autres manifestations extrarespiratoires un processus immunopathologique.

N.B. : A propos du syndrome de Fiessinger Leroy Reiter, on peut signaler 2 cas rapportés par J.C. KOSSMAN et coll (47).

Il s'agit de 2 enfants, frère et soeur de 3 et 6 ans. Chez le garçon, on isola un ureaplasma urealyticum dans le liquide articulaire en culture sur milieu artificiel. Les recherches de chlamydia sont restées négatives ainsi que le test de transformation lymphoblastique avec l'antigène chlamydia.

9 - Manifestations rénales.

Dans notre étude personnelle, nous n'avons pas relevé de syndrome pneumonéphritique (atteinte bronchopulmonaire associée à une atteinte rénale organique).

Il nous parait intéressant d'en citer 2 cas bien que les publications étant rares, il ne soit pas possible de tirer des conclusions sur la fréquence des manifestations rénales, leur pathogénie exacte, leur pronostic. Néanmoins, la 2ème observation apporte des preuves de la nature immunologique de certaines manifestations extrarespiratoires du M.P.

9 - 1 - Nous ne ferons que mentionner le 1er cas. Il s'agit d'un syndrome pneumo-néphritique chez un enfant de 6 ans associé à une ascension significative du taux des ACFC pour le M.P. (HERMIER H. et coll (39)).

La néphropathie correspondait vraisemblablement à une néphrite interstitielle ou à une atteinte glomérulaire focale (PBR non faite).

Les agents infectieux néphritigènes sont surtout le pneumocoque, certains virus comme les ADV, myxovirus, rougeole.

L'originalité de cette observation est donc la mise en cause du M.P. à l'origine de ce syndrome.

9 - 2 - Un cas de pneumonie à M.P. associée à une glomérulonéphrite aigue chez une fillette de 11 ans est rapporté par **BD. VITULLO (99).**

Six semaines avant son hospitalisation, elle présenta une affection sévère des VAS qui fut traitée par les tétracyclines pendant 7 jours sans amélioration.

La veille de l'hospitalisation, les urines étaient foncées.

RxP : PP à D
hématocrite : 32 %
VS : 40
6400 GB/mm3 dont 85 % PN
ACFC MP : $< 1/8 \rightarrow 1/256$
AF : $1/64 \rightarrow 1/256$.

Malgré le traitement par la péni, un petit épanchement pleural apparut.

Le 10ème jour, elle sortit mais 11 jours après, fut réhospitalisée pour aggravation de la PP et de l'épanchement pleural.

L'hématurie et la protéinurie persistaient, la leucocytose atteignait 15800. Elle reçut **des cyclines et en 8 jours,** la PP et la néphrite régressèrent.

Une PBR avait été réalisée lors de la 1ère hospitalisation pour essayer d'expliquer les anomalies urinaires.

MO : glomérulonéphrite proliférative diffuse modérée avec oedème des cellules endothéliales et épithéliales avec nombreux polynucléaires dans chaque glomérule.

Microscopie fluorescente : granulations d'IgG et de C3 le long des parois capillaires du glomérule et dans le mésangium.

Avec de l'antisérum anti M.P., on met en évidence une fluorescence en grains dans les mêmes territoires. Pas de fluorescence si on a mis auparavant en présence de l'antisérum de lapin, une suspension d'organismes complets de M.P.
Ainsi, la responsabilité du M.P. ne fait pas beaucoup de doute :

— ascension du titre des AC
— guérison sous cyclines
— dépôts de complexes immuns (Ag - Ac - C3) dans le rein, fixant de l'antisérum anti MP.

10 - Manifestations pancréatiques.

Nous avons choisi d'en parler car **10** % des atteintes respiratoires basses sembleraient s'accompagner d'une atteinte pancréatique.

L'étude de MARDH en 1974 (62) rapporte 9 cas de pneumonie à M.P. accompagnés de signes pancréatiques cliniques et/ou biologiques
dans 1 cas : les atteintes respiratoires et pancréatiques sont simultanées
dans 8 cas : les signes pancréatiques suivent les signes respiratoires de 1 à 3 semaines
dans 2/9 : 1 diabète complique l'évolution.

L'étude de LEINIKKI (54) rapporte 56 pancréatites aigues dont 18 avec ascension des AC anti M.P. mais sans signes respiratoires **(32 %)**.

Voici en complément l'étude plus récente de **R. FREEMAN et M.J. Mac MAHON (34)** de 1978 qui ont découvert parmi 27 pancréatites aigues, 9 cas s'accompagnant d'une ascension significative du titre des ACFC pour le M.P., soit **33** % et 3 cas associés à une infection par le virus coxsackie B. Ils ne trouvèrent aucun autre virus en cause.
Etude des 9 cas :

. âge : allant de 43 à 72 ans ; moyenne 64,2 ans
. sexe : 1 M - 8 F
. état morbide associé :

alcoolisme	1 x
sténose du cholédoque	1 x
calcul dansle cholédoque	1 x
lithiase biliaire	3 x
inconnu	3 x

Dans 4 cas sur 9, il y a présence d'une lithiase dont l'association avec la pancréatite est bien connue mais il est possible que le M.P. (dont le métabolisme nécessite du cholestérol) potentialise l'action des calculs dans la genèse de la pancréatite.

Le fait qu'il n'y ait pas eu de tableau respiratoire n'est pas incompatible avec l'hypothèse de la responsabilité du M.P.

L'intérêt de ces publications réside dans la fréquence relativement élevée des sérologies positives à M.P. au cours de pancréatites aigues (30 %) et dans la possibilité d'une thérapeutique efficace si le M.P. est réellement l'agent responsable isolément.

11 - Mortalité - séquelles - récidives.

Dans notre propre série, nous avions 6 décès sur 44 cas soit 13,7 %. C'est un chiffre très élevé ne correspondant pas à la réalité ; les décès survenant tous sur des terrains débilités.

Les séquelles n'ont pu être étudiées qu'à moyen terme (8 mois) et notées dans 2 cas de méningopolyradiculomyélite.

Nous n'avons pas de cas de récidive en 3 ans.

11 - 1 - Mortalité.

Elle semble être de 0,1 à 0,3 % chez les jeunes adultes (45)
1 à 2 % dans la population générale.

J.M. MANTZ et coll (61) ont rapporté 2 cas d'infection respiratoire à M.P. avec évolution fibrogène et décès avec hypoxémie réfractaire.

Il s'agissait de 2 femmes (50 et 37 ans) qui ont présenté des tableaux cliniques comparables avec état de détresse respiratoire aigue ayant débuté par quelques jours de toux et fièvre à 39°, asthénie.

La Rx P montrait des opacités hétérogènes mal systématisées, bilatérales et noyées dans un flou évoquant l'oedème.

L'étude histologique de ces cas montra que les lésions évoluent en 3 phases :

. nécrose fibrinoïde épithéliale (membranes hyalines)
. réactions péricytaires et fibroblastiques
. modifications alvéolaires et vasculaires consécutives à la fibrose.
on aboutit donc à une véritable cirrhose pulmonaire sans aucun signe d'affection bactérienne.

Les membranes hyalines sont probablement l'expression d'un phénomène immunologique.

11 - 2 - Séquelles.

Des auteurs comme BERVEN et KAZEMI n'ont pas observé de séquelle après une PP à MP malgré une surveillance prolongée mais **Dennis STOKES et coll (94)** rapportent le cas d'un syndrome de SWYER JAMES chez une fillette de 11 ans sans aucun antécédent pulmonaire avec comme seul élément étiologique une sérologie + pour le M.P. (1/128).

Le syndrome de SWYER JAMES est une entité radioclinique considérée comme une lésion acquise après différentes affections pulmonaires comme la rougeole, les adénoviroses essentiellement et aussi la coqueluche, la tuberculose, l'inhalation de corps étrangers, la radiothérapie.

La pathogénie de ce syndrome implique une bronchiolite oblitérative qui aboutit à une hypoventilation puis hypovascularisation par augmentation des résistances vasculaires.

Le M.P. est candidat à de telles bronchiolites oblitératives du fait de son affinité pour l'épithélium bronchique.

(Sur la Rx P, le parenchyme atteint apparait plus transparent, le bronchogramme a l'aspect classique d'un prunier "élagué", l'artère pulmonaire correspondante est plus grêle).

11 - 3 - Récidives.

L'immunité naturelle acquise après une infection à M.P. est-elle durable ?

L'étude de H.M. FOY, G.E. KENNY et coll (31) démontre le contraire.

Ces auteurs ont étudié toutes les pneumonies à M.P. à Seattle depuis 1963. Ils trouvèrent 5 cas de récidive de mycoplasmose après un délai de 2 ans 1/2 à 10 ans après la 1ère infection.

Ces 5 sujets étaient immunocompétents.

Un 6ème cas fut dépisté chez un garçon de 10 ans avec hypogammaglobulinémie **1 an** après la 1ère infection.

En 4 ans, 4 cas de récidive sur 2142 mycoplasmoses soit 1,9/1000 pers/an ; l'incidence globale de la maladie est de 1,7 épisode/1000 pers/an.

Ces données suggèrent que la pneumonie à M.P. arrive aussi fréquemment chez les sujets déjà infectés une 1ère fois que dans la population générale, après un délai de **3 à 5 ans.**

L'immunité acquise ne semble donc pas durable.
Pendant les épidémies, les récidives sont plus fréquentes parmi les adolescents ce qui suggère que ce groupe est plus sensible (5 cas sur 6).

Les 6 cas de récidive furent diagnostiqués par isolement + du M.P. et séroconversion. Les isolements furent — 1 mois après et plus. Les titres d'AC diminuent entre et après les infections. On ne peut donc parler d'infection chronique.

On n'a pas observé de tendance nette à la malignité ou à la bénignité lors de la récidive.

Le sujet ayant une hypogammaglobulinémie a eu une récidive 1 an après ce qui montre bien l'importance des AC humoraux dans la résistance de l'organisme. Ces AC décroissent en 2 à 5 ans alors que l'immunité à médiation cellulaire peut persister plus longtemps.

12 - Rôle du terrain dans la gravité de l'infection à M.P. et dans son pronostic.

La PP à M.P. est en général bénigne.
Il peut exister des formes majeures avec détresse respiratoire, hémophtysies, lésions pulmonaires diffuses chez les insuffisants respiratoires chroniques, les sujets porteurs d'un déficit immunitaire ou d'hémoglobinopathie.

Dans l'étude du chapitre V., nous avons relevé :

7 insuffisances respiratoires chroniques,
1 ancienne tuberculose excavée (n° 5),
1 "bronchites asthmatiformes fréquentes" (n° 13),
1 stridor - suspiscion angiome sous-glottique (n° 29)

Sur ces 10 cas, 4 décédèrent.

Sur les 34 autres cas, 2 décédèrent mais dans des circonstances un peu exceptionnelles (n°s 4-14).

La différence entre ces 2 groupes est significative.

12 - 1 - A propos des insuffisants cardio-respiratoires.

– J.P. ALLARD (1).

Dans son étude, le M.P. atteindrait surtout les sujets sans antécédents pulmonaires (70 % des sérologies + au M.P. n'ont pas d'antécédents pulmonaires).

En revanche, les bronchitiques chroniques sont sensibles surtout aux virus Influenza A et parainfluenza 3 (26 % des malades contre 13 % pour le M.P.) ; les asthmatiques aux parainfluenza (55 % des cas).

12 - 2 - A propos des déficits immunitaires.

Le M.P. a pu être isolé du liquide synovial d'un patient porteur d'une hypogammaglobulinémie avec polyarthrite chronique (D. TAYLOR - ROBINSON (97)).

Les auteurs ont fait examiner systématiquement le liquide synovial ou la membrane synoviale de 42 patients souffrant de polyarthrite (soit en tout 32 liquides synoviaux et 12 fragments de membrane).

Seulement dans 1 cas, on a trouvé du M.P. dans le liquide synovial du même genou à 2 reprises.

Il s'agissait d'un homme traité depuis l'âge de 20 ans par injections d'immunoglobulines et qui présentait depuis l'âge de 46 ans une polyarthrite inflammatoire touchant poignets, chevilles, genoux et épaules.

Les investigations multiples ne donnèrent pas de diagnostic précis et il fut traité aux antiinflammatoires.

Trois ans après, il présenta un oedème de la cheville G puis du genou G avec toux.

Le liquide synovial du genou G était purulent et on en isola le M.P.

Un mois après, on retrouva le M.P. dans le même genou et on commença un traitement par tétracyclines. Il n'y eut pas d'amélioration majeure de la polyarthrite.

Il est possible que l'affection respiratoire concomittante du patient était d'origine mycoplasmique et que le germe gagna aisément le genou du fait de l'immunité déficiente.

L'absence d'AC dans l'articulation peut avoir été un facteur favorisant.

En corollaire, on peut supposer que la présence d'AC dans les articulations des autres sujets a prévenu l'implantation du germe.

12 - 3 - A propos des hémoglobinopathies.

Voici deux exemples d'affection sévère à M.P. dans le cadre d'1 hémoglobinopathie SC.

— Le 1er cas est rapporté par **M.J. CHUSID et coll (20).**

Un garçon noir de 7 ans porteur d'une hémoglobinopathie SC fit une PP sévère des LM et LID avec épanchement pleural modéré.

La scintigraphie pulmonaire montra une diminution de la ventilation au niveau du champ pulmonaire compatible avec pneumonie ou infarctus.

Dans le sang : Hb : 9,2 mg/100 ml.
réticulocytes : 4 %
VS : 16 mm/1 h.

Puis le patient se plaignit de dysphagie, myalgies et une éruption papulovésiculaire apparut sur le dos et les faces d'extension des membres.

L'ampicilline d'abord introduite fut remplacée par l'érythromycine ; la fièvre régressa dans les 72 h mais l'éruption progressa avec fusion des éléments et apparition de nouveaux.

Les signes Rx se nettoyèrent en une semaine.
Seule, la sérologie à M.P. était positive.

— Le 2ème cas est rapporté par **D.L. SOLANKI et coll (91).**

Il s'agit d'un noir de 18 ans hospitalisé pour dyspnée, toux et douleurs thoraciques de type pleural avec fièvre, avec à la Rx P opacité du LIG et petit épanchement pleural bilatéral.

Puis l'état s'aggrava avec progression des épanchements, atélectasie du LID, détresse respiratoire.

Les prélèvements bactériens étaient stériles. L'évolution fut lentement résolutive en 3 semaines sous érythromycine.

La leucocytose augmenta jusqu'à 40.000/mm3.

L'hématocrite passa de 36,9 % à 26 % puis à 22,8 % avec 4,2 % de réticulocytes. Le patient eut 2 transfusions de sang, et les signes cliniques et radiologiques s'améliorèrent.

Le titre des ACFC pour le M.P. passa de 1/32 à 1/128. en 4 semaines.

Dans les 2 cas, l'aggravation des lésions pulmonaires peut s'expliquer par des micro-infarctus pulmonaires liés à la falciformation dans les territoires infectés (rôle de l'hypoxie ?) et dans le 2ème cas, la transfusion sanguine a interrompu ce mécanisme.

Les enfants à hémoglobinopathie SS ont une sensibilité accrue aux infections bactériennes mais cela n'a pas été observé chez les SC.

On peut incriminer une diminution de la fonction splénique mais dans le cas n° 1, la rate avait une fonction normale.

Dans l'hémoglobinopathie SS, on a démontré que la voie d'activation alterne du C. est anormale et pourrait donc jouer un rôle dans la fréquence élevée des infections bactériennes. (pas le cas chez les SC).

12 - 4 - Etude de J. CLAVIER et coll (17).

à propos de 13 cas :

— 9 cas chez des jeunes : évolution favorable

— 4 cas chez des personnes de plus de 50 ans **sans antécédent particulier.**

. 1 cas : évolution favorable rapide,
. 1 cas : PP LSD avec nettoyage Rx long de 6 semaines à 2 mois,
. 1 cas : OAP → décès
. 1 cas : abcès LSD.

Dans les 3 derniers cas, la VS est sup. à 100 mm/1h.
Dans cette étude, il ressort que l'âge seul ait été un facteur de gravité en soi.

13 - Association M.P. - autres agents infectieux.

Les infections mixtes sont dans la grande majorité des cas découvertes par la sérologie.

Il est habituel devant une affection respiratoire fébrile de demander des "sérologies multiples" pour virus, mycoplasme, rickettsies, chlamydia.

La découverte de titres élevés d'AC vis-à-vis de plusieurs virus respiratoires ou agents apparentés pose la question de viroses mixtes, ou de réaction d'entrainement, de rappel anamnestique d'AC préexistants ; une certaine communauté antigénique entre différents agents peut expliquer le stimulus de rappel induit par le dernier agent infectant.

Mais il existe réellement des associations virales prouvées par l'isolement de virus dans les prélèvements pathologiques (64).

— Sur 44 cas, nous avions trouvé 25 associations avec prédominance des virus morbilleux et coxsackie.
(61 % de manifestations respiratoires ; 18 % de manifestations neurologiques).

— Sur 260 cas, 27 soit **10,3** % avec prédominance des virus morbilleux, influenza et parainfluenza.

(180 manifestations respiratoires sur 233 soit 77,2 % ; 11,5 % de manifestations neurologiques).

13 - 1 - Etude de MUFSON (1961) (68).

Sur 133 PAP à agent d'Eaton, 24 affections mixtes soit **18** %

. 18 avec 1 virus — 7 ADV
3 VRS
7 parainfluenza 2 ou 3
1 influenza
. 5 avec 2 virus
. 1 avec 3 virus.

13 - 2 - Etude d'Antti PONKA (79) 1978.

Sur 139 mycoplasmoses, 13 associations soit **9,4** %

. 9 cas d'affection respiratoire — ADV
Influenza A ou B
parainfluenza
VRS
. 1 cas de méningite + AC ourliens
. 1 cas de méningite + échovirus 7 dans selles
. 1 cas de myocardite + herpes simplex I dans la gorge.

13 - 3 - Etude de J.C. CARRE et S. CONDOURET (1977) (15)

Sur 15 affections à M.P., 3 associations soit **20** %

. 1 grippe A
. 1 VRS
. 1 rickettsia Burneti.

13 - 4 - Etude de K. LIND et coll (1979) (58)

Sur 19 cas d'affection neurologique à M.P., 4 associations soit **21** %

. 1 encéphalite : AC herpétiques +
. 1 méningite : écho 7 dans les selles
. 1 PRN : AC morbilleux +
. 1 méningoencéphalite : AC chlamydia + herpes.

13 - 5 - Etude de GRADY G.F. et coll (1979) (38).

D'avril 77 à mars 78, ces auteurs ont étudié les sérums de 432 candidats dont 209 avec PP diffuse et fièvre supérieure à 39° (groupe A). Les 223 autres forment le groupe B.

28 cas de "maladie des légionnaires" (ML) furent identifiés en tout soit 6,4 %.

groupe A : 24 cas soit 11,5 %
groupe B : 4 cas soit 1,8 %

La mortalité fut de 2 cas/28 (7 %).

D'autre part, une sérologie positive pour le M.P. fut retrouvée dans 75 cas sur 432 dont 22 pour l'agent de la M.L. soit **29** %.

357 cas sur 432 sont négatifs pour le M.P., avec 5 positifs pour l'agent de la M.L. soit **1,4** %.

On voit donc que mycoplasmose et maladie des légionnaires sont souvent associées.

Dans le groupe des maladies du légionnaire, on retrouve plus souvent diabète (23 % contre 4 % chez les sujets non atteints) et insuffisance respiratoire chronique (12 % contre 5 %).

Les auteurs n'ont pas trouvé d'explication satisfaisante à ces associations MP + ML.

***

CHAPITRE VIII.

TRAITEMENT

Dans la majorité des cas, 80 %, l'évolution spontanée de l'infection mycoplasmique se fait vers la guérison sans séquelles.

De nombreuses études in vivo et in vitro ont démontré l'efficacité des cyclines et des macrolides.

1 - Quelques caractéristiques à connaître.

Y. PEROL (78 a), P. CANTET et coll (14).

— Les antibiotiques agissant sur la paroi bactérienne n'ont aucune efficacité (beta-lactamines par exemple).

— Les seuls antibiotiques actifs sont ceux qui ont une bonne pénétration cellulaire, tels que les cyclines, macrolides et phénicolés. Ils agissent en inhibant la formation des liaisons peptidiques au niveau de la fraction 50 S des ribosomes.

— concentrations minimales inhibitrices (CMI)

. érythromycine : 0,01 mcg/ml
. josamycine : 0,05 mcg/ml
. doxycycline : 0,2 mcg/ml

Lincomycine et clindamycine ont une action inhibitrice in vivo mais à concentration élevée.

La supériorité des macrolides sur les cyclines est donc manifeste.

— Résultats :

. sur les signes cliniques : sédation de la fièvre, régression de la toux et des signes d'auscultation dans les 48 à 72 h.

. sur les signes radiologiques : amélioration en 8 jours au lieu de 2 à 3 semaines sans traitement.

. sur les foyers de germes : on a pu dans certains cas détecter le M.P. encore 2 à 3 semaines après le traitement dans les secrétions respiratoires ce qui pourrait être à l'origine parfois de pneumonies récurrentes.

Certains auteurs ont publié des cas de souches de M.P. résistantes à l'oxytétracycline mais sensibles à l'érythromycine (44), de résistance acquise à l'érythromycine avec résistance croisée aux autres macrolides (71) (72).

Ainsi, si on n'a pas d'amélioration clinique après une semaine d'antibiotiques, il vaut mieux changer de famille d'AB.

Dans l'incertitude initiale du diagnostic, la plupart des auteurs conseille un traitement par cyclines d'abord (sauf chez les enfants de moins de 5 ans) car elles sont actives aussi sur les chlamydia, les rickettsies.

Les manifestations dermatologiques, neurologiques ne sont pas influencées par l'antibiothérapie.

2 - Quelques exemples.

— **G.I. WATSON (100)** a étudié 2 épidémies de mycoplasmose dans le Surrey : 1 en 1963/64 et l'autre en 1974/75.

. Au cours de la 1ère épidémie, 25 familles furent soignées par la tétracycline ou l'oxytétracycline.

. Lors de la 2ème épidémie, 31 familles furent traitées par l'érythromycine - stéarate pour les adultes et l'érythromycine - éthyl succinate pour les enfants.

Différents paramètres furent alors étudiés :

1 - Fièvre : avec E., elle tombe le 2ème jour
avec C., 57 % des cas étaient encore fébriles le 2ème jour.

2 - Toux : l'E. semble diminuer la durée de la toux.

3 - Rechutes : chez les patients aux C., 13 % eurent une reprise de la toux après arrêt ou diminution du traitement.
pas de rechute avec l'E.

4 - Signes respiratoires : pas de différence entre E. et C.

5 - Convalescence : les C. apparaissant plus bactériostatiques que bactéricides, les rechutes et convalescences prolongées sont plus fréquentes alors que l'E. étant bactéricide, l'évolution est plus rapidement résolutive.

6 - Infectiosité :

Au cours de l'épidémie de 1974/75, il semblerait qu'il y ait eu moins de cas secondaires dans les familles traitées précocément à l'E.

Cela s'explique par une meilleure extinction de la toux, facteur de propagation des germes, et par la diminution des M.P. viables.

L'érythromycine est donc l'antibiotique de choix.

— Ces résultats sont confirmés par **G. RUHRMANN et W. HOLTHUSEN (84 b)** qui traitèrent leurs cas avec de l'érythromycine éthyl succinate 50 mg/kg/j en 3 à 4 prises par jour.

En 2 jours, les patients sont apyrétiques avec baisse rapide de la toux mais l'effet de l'antibiotique sur les signes radiologiques est plus doûteux.

— Rappelons **l'étude déjà citée de PARVIN H. Azimi (76)** où 5 membres d'une même famille atteints d'une infection à M.P. sont traités par l'érythromycine. Le 6ème cas non traité a évolué favorablement aussi vite.

— Etude d'Antti PONKA (79).

Sur 139 mycoplasmoses, 94 eurent des antibiotiques lors de leur hospitalisation.

Nombre de Cas	**AB**	**durée de la fièvre en jours après le début du traitement.**
39	Péni	3,6 j.
33	Erythromycine	2,4
13	Tétracycline	2,5
9	Doxycyline	1,7

Pas de cas mortel.
Doxycycline et Erythromycine apparaissent les plus efficaces.

— Etude de B. FISHER (28).

Sur 19 cas.

. 11 ont été soignés par érythromycine ou tétracycline pendant 10 à 14 jours. Tous virent la résolution de leurs symptômes en 1 semaine (souvent en 2 ou 3 jours seulement).

. les 8 cas qui n'eurent pas d'antibiotique restèrent symptômatiques dans des périodes allant de quelques jours à 3 semaines.

***

CONCLUSIONS

Parmi les huit mycoplasmas humains, le Mycoplasma pneumoniae est le seul dont on a pu démontrer avec certitude la responsabilité régulière dans certaines manifestations pathologiques surtout respiratoires.

Cette thèse consiste en l'étude rétrospective d'une série homogène de 44 cas de mycoplasmose diagnostiqués par la réaction de fixation du complément en 3 ans (1977-78-79). Il s'agissait de cas hospitalisés dans des services de réanimation, de médecine adulte et de pédiatrie (clinique des maladies infectieuses, Professeur BERTOYE).
La grande fréquence des manifestations neurologiques (18 % pour 61 % de manifestations respiratoires isolées) et des associations virales (56,8 %) est assez surprenante.

Cette population aux caractéristiques un peu particulières fait partie elle-même d'une série de 260 cas recensés dans le service de virologie de l'Institut Pasteur de Lyon par la réaction de fixation du complément. Cette 2ème population est plus représentative car les prélèvements proviennent non seulement d'hôpitaux lyonnais mais aussi de la région Rhône-Alpes et de médecins praticiens. Les résultats obtenus sont plus conformes à ceux relatés par la majorité des auteurs français et anglosaxons (77,2 % de manifestations respiratoires isolées ; 11,5 % de manifestations neurologiques ; 5,5 % de manifestations dermatologiques).

Il faut retenir que l'infection mycoplasmique endémo-épidémique perd de plus en plus son image d'infection saisonnière mais se manifeste plutôt lors "d'années épidémiques" réelles se distinguant parmi des périodes plus calmes où le facteur saisonnier se retrouve inconstamment. Les études sont trop peu nombreuses pour appuyer cette hypothèse.

L'enfant mâle de moins de 10 ans est le plus sensible au Mycoplasma pneumoniae et développera le plus de manifestations neurologiques.

L'enfant de moins de 5 ans possède souvent déjà des anticorps anti-Mycoplasma pneumoniae mais leur disparition dans le temps ou leur caractère peu protecteur rendent toujours possible la réinfection avec manifestations patentes cliniques.

Les personnes âgées, quant à elles, ne sont sensibles au Mycoplasma pneumoniae et vulnérables que par l'existence d'un terrain morbide associé.

Les associations fréquentes d'agents infectieux ne doivent pas étonner étant donnée la similitude de leurs tropismes. Mycoplasmes et virus ont des liens très étroits avec les cellules de l'hôte aboutissant à une véritable anarchie dans le métabolisme de ces dernières et à leur lyse. Il y a facilitation réciproque de leur agressivité.

Le traitement par l'érythromycine reste le meilleur. Presque indispensable dans les affections respiratoires, il est fortement conseillé dans les manifestations cardiaques et semble inutile dans les problèmes neurologiques et dermatologiques.

Enfin, le problème des manifestations articulaires, rénales, pancréatiques a été abordé afin de donner quelques exemples des multiples facettes de l'infection mycoplasmique et de montrer combien sont encore limitées les connaissances des mécanismes immunopathologiques induits par ce passionnant microorganisme.

Le Président de la Thèse

Professeur A. BERTOYE

Vu et Permis d'Imprimer
LYON, le 25 Septembre 1980

Le Doyen de l'U.E.R. LYON NORD
Docteur Y. MINAIRE
Maître de Conférences Agrégé

Le Président de l'Université Claude Bernard
LYON I.
Professeur D. GERMAIN

BIBLIOGRAPHIE

1. **ALLARD J.P.**
Rôle des virus et du Mycoplasma Pneumoniae dans l'étiologie des bronchopneumopathies de l'adulte.
Thèse médecine Lyon 1980.

2. **BEBEAR C., LATRILLE J.**
Diagnostic biologique de l'infection à Mycoplasma Pneumoniae.
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 621-630.

3. **BERNARD I. (ép. BARRAT)**
Les méningo polyradiculomyélites chez l'enfant (à propos de 3 observations).
Thèse médecine Lyon 1980.

4. **BIBERFELD G., BIBERFELD P.**
Ultrastructural features of Mycoplasma Pneumoniae.
J. Bactériol, 1970, 102, 855-861.

5. **BIBERFELD G.**
Antibodies to brain and other tissues in cases of Mycoplasma Pneumoniae infection.
Clin. Exp. Immunol 8, 319, 1971.

6. **BOSSHARD S.**
Valeur de la réaction de fixation du complément pour la détection des infections à Mycoplasma Pneumoniae : diagnostic et enquête immunologique.
Thèse médecine Lyon 1968.

7. **BREDT W.**
Motility and multiplication of Mycoplasma Pneumoniae.
A phase contrast study.
Pathol. Microbiol 1968, 32, 321-326.

8. **BREDT W.**
Motility and mycoplasmas.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1973, 225, 246-250.

9. **BROLIN I., WERNSTEDT L.**
Radiographic appearance of Mycoplasma Pneumoniae.
Scand. J. Resp. Dis., 1978, 59 (4) : 179-189.

10. BRUNNER H., SCHIEFER H.G., KRAUSS H.
Physiopathologie de l'infection à Mycoplasma Pneumoniae.
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 609-620.

11. BRUNNER H. et coll.
Unexpectedly high frequency of antibody to Mycoplasma Pneumoniae in human sera as measured by sensitive techniques.
The J. of Infect. Dis vol 135 n° 1, April 1977, 524-530.

12. BRUNNER H. et coll.
Determination of IgG, IgM and IgA antibodies to Mycoplasma Pneumoniae by an indirect staphylococcal radio immunoassay.
Med. Microbiol - Immunol. 165 (1), 29-41, 1978.

13. CAHEN R., ORGIAZZI J., COIFFET D., GARDERE J., DESPIERRES G.
Péricardite aigue isolée due probablement au Mycoplasma Pneumoniae.
La nouv. Presse Med. 10/2/1979, 8, n° 7, p. 525.

14. CANTET P., RENAUDIN H., QUENTIN C., LATRILLE J.
Activité comparée in vitro de Josamycine, Erythromycine, Lincomycine, Doxycycline vis-à-vis du Mycoplasma pneumoniae et Ureaplasma urealyticum.
Symposium international Josamycine Madrid 1979.
Monographies thérapeutiques.
Gazette médicale de France 1980, n° spécial, 84-87.

15. CARRE J.C., CONDOURET S., DURAFOURG L., DUFRANC P.
Manifestations pulmonaires et cardiaques dues au Mycoplasma Pneumoniae.
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 665-672.

16. CARRIERE J.P., DIDIER J., ICART J., DALOUS A.
Mycoplasma Pneumoniae et pathologie infectieuse du système nerveux à propos de 4 observations.
Pédiatrie Tome 30, n° 1. 1975, p. 45-53.

17. CLAVIER J., CHASTEL C., LE GOFF F., KERBRAT G.
Place du Mycoplasma Pneumoniae dans l'étiologie des pneumopathies aigues dite virales.
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 657-660.

18. CHANOCK R.M., FOX H.H., JAMES W.D. et coll.
Epidemiology of Mycoplasma Pneumoniae infections in military recruits.
Ann. N.Y. Acad. Sci., 1967, 143, 484.

19. CHERRY J.D., HURWITZ E.S., WELLIVER R.C.
Mycoplasma Pneumoniae infections and exanthems.
Pediatrics 1975, 87, 3, 369-373.

20. CHUSID M.J., LACHMAN B.S., LAZERSON J.
Severe Mycoplasma Pneumoniae and vesicular eruption in SC hemoglobinopathy.
The C.V. Mosby Co. 1978.

21. COLLIER A.M., CLYDE W.A., DENNY F.W.
Mycoplasma Pneumoniae in hamster tracheal organ culture : immunofluorescent and electron microscopic studies.
Proc. Soc. exp. Biol. Med. 1971, 136, 569-573.

22. COSNES A., AUDEBERT A.A., KRULIK M., BRICOUT F., DEBRAY J.
Ectodermose erosive pluriorificielle (syndrome de Stevens-Johnson) et méningomyélite au cours d'une infection à Mycoplasma Pneumoniae.
Ann. Med. Interne - Déc. 1977, 128, n° 12, 955-958.

23. DE VOS M., VAN NIMMEN L., BAELE G.
Disseminated intravascular coagulation during a fatal Mycoplasma pneumoniae infection.
Acta Haemat. 1974, **52**, 120-125.

24. EDWARD D.G.F.F., FREUNDT E.A., CHANOCK R.M., FABRICANT J., HAYFLICK L. LEMCKE R.M., RAZING S., SOMERSON W.L., WITTLER R.G.
Recommendation on nomenclature of the order Mycoplasmatales
Science, 1967, **155**, 1694-1696.

25. EDWARD D.G.F.F. and FREUNDT E.A.
Classification of the Mycoplasmatales. In : the Mycoplasmatales and the L. phase for Bacteria.
Appleton - Century - Crofts, New York, 1969.

26. FEIZI T., MAC LEAN H., SOMMERVILLE R.G. et al.
Studies on an epidemic of respiratory disease caused by Mycoplasma pneumoniae.
Brit. Med. J., 1967, **1**, 457-460.

27. FERNALD G.W.
In vitro response of human lymphocytes to M.P.
Infect. and Immun., 1972, 5, 552-558.

28 a. FINLAND M., DINGLE J.H.
Virus pneumonias : II. Primary atypical pneumonia of unknown étiology
New Eng J. Med, 227 : 378 - 385, 1942.

28 b. FISHER B., YU B., ARMSTRONG D., MAGILL J.
Outbreak of Mycoplasma pneumoniae infection among hospital personnel.
Am. J. Med. Sci., 276 (2) : 205-9, sept-Oct. 1978.

29. FLEISHHAUER P., HUBEN U., MERTENS H. and al.
Nachweis von Mycoplasma pneumoniae im Liquor bei akuter Polyneuritis.
Dtsch. Med. Wschr. 1972, 97, 678-682.

30. FOY H.M., OCHS H., DAVIS S.D., KENNY G.E., LUCE R.R.
Mycoplasma pneumoniae infections in patients with immunodeficiency syndromes : report of four cases.
J. Infect. Dis. : 1973, 127, 388-393.

31. FOY H.M., KENNY G.E., SEFI R., OCHS H.D., ALLAN I.D.
Second attacks of pneumonia due to Mycoplasma pneumoniae.
The J. of inf. Dis. 135 (4) April 1977.

32. FOY H.M., KENNY G.E., COONEY M.K., ALLAN I.D.
Long term epidemiology of infections with Mycoplasma pneumoniae.
The J. of infect. Dis 139 (6), Jun 1979, 681-687.

33. FRASER D., FLEISCHMANN C.
Interaction of mycoplasma with viruses. I. Primary adsorption of virus is ionic in mechanism.
J. virol. 1974, 13, 1067-1074.

34. FREEMAN R., MAC MAHON M.J.
Acute pancreatitis and serological evidence of infection with Mycoplasma pneumoniae.
GUT 1978, **19**, 367-370.

35. FRIEDLI B., RENEVEY F., ROUGE J.C.
Complete heart block in a young child presumably due to Mycoplasma pneumoniae myocarditis.
Acta Paediatr. Scand. 66 : 385-388, 1977.

36. FROTTIER J.
Infections à mycoplasmes.
Concours médical 12.2.1977, 99.7.

37. GERMAIN P., REMY G., LEROUX B., DROPSY G., SCHERNBERG C., STRADY A.
Syndrome de Stevens-Johnson et infection à mycoplasme à propos de 2 observations.
Med. et Mal. inf. 1977. 7. 1. 18 à 25.

38. GRADY G.F., GILFILLAN R.F.
Relation of Mycoplasma pneumoniae seroactivity, immunosuppression and chronic disease to Legionnaire's disease.
Ann. Intern. Med. 90 (4), 607-610, April 1979.

39. HERMIER M., LEBACQ E., MACABEO V., DAVID C.
Syndrome pneumonéphritique par infection probable à Mycoplasma pneumoniae.
Pediatrie, tome 29, n° 8, 1974, p. 843 à 847.

40. HERNANDEZ L.A., URQUHART G.E.D., DICK W.C.
Mycoplasma pneumoniae infection and arthritis in man.
Br. Med. J. 1977, 2, 14-16.

41. HU P.C., COLLIER A.M., BASEMAN J.B.
Interaction of virulent Mycoplasma pneumoniae with hamster tracheal organ culture.
Infect. Immun., 1976, 14, 217-224.

42. HU P.C., COLLIER A.M., BASEMAN J.B.
Surface parasitism by Mycoplasma pneumoniae of respiratory epithelium.
The J. of exp. Med. vol 145, 1328-1342, 1977.

43. HUANG R.T.C.
Adsorption of influenza virus to charged groups on natural and artificial surfaces.
Med. Microbiol. Immunol. 1974, 159, 129-135.

44. JONES G.R., BORTHWICK R.C.
Mycoplasma pneumoniae resistant to oxytétracycline : two case reports.
Br. J. Dis. Chest, 1973, 67, 119.

45. JOVER A., MIGUERES J., LEFEVRE J.C., LARENG M.B.
Aspects cliniques des infections à Mycoplasma pneumoniae.
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 631-642.

46. KLIENE BERGER - NOBEL E.
The natural occurence of pleuropneumonia like organisms in apparent symbiosis with streptobacillus moniliformis and other bacteria.
J. Pathol. Bacteriol., 1935, **40**, 93-105.

47. KOSSMAN J.C., FLORET D., RENAUD H., SEPETJIAN M., MONNET P.
Syndrome de Fiessinger Leroy Reiter chez l'enfant et ureaplasma urealyticum.
Pédiatrie 1980, **35**, 3, p. 237-242.

48. KREIS B.
Infections humaines à mycoplasmes.
EMC maladies infectieuses (Paris) 8039-5-10-7, 1967.

49. LABORDE M., MOREL C.
Cadre du pouvoir pathogène du Mycoplasma pneumoniae
Ouest Médical 1978, **31**, 1-2, 47-50.

50. LAHSINAT K., RIFFAUD C. et coll.
Infection à Mycoplasma pneumoniae et EEPO à propos de 2 observations.
Arch. Franç. Péd. 1978, 35, 316-319.

51. LAVERGNE (de) E., CATELLE A., BECKER C.
Infections humaines à Mycoplasma pneumoniae (à propos de 30 observations).
Ann. Med. Interne, Fév. 76, 127, n° 2, p. 129-132.

52. LE BIGOT P., COULAUD J.P., PASTICIER A., SAIMOT G.
Encéphalite à Mycoplasma pneumoniae et lésions oculaires.
Méd. et Mal. Inf. 1975, 5-5, 263 à 264.

53. LE BIGOT P., VACHON F., MANUEL C., MASSON M.
Manifestations neurologiques de l'infection à Mycoplasma pneumoniae.
Revue neurol. (Paris) 1976, 132, 11, 791-798.

54. LEINIKKI P., PANZAR P., TYKKA H.
Antibody response in patients with acute pancreatitis to Mycoplasma pneumoniae.
Scand. J. Gastro ent. 1973, 8, 631-635.

55. LEMERCIER Y. et al.
Fièvre prolongée sans pneumopathie attribuable au Mycoplasma pneumoniae.
Nouv. presse Med. 7 (41) : 3772, 25 Nov. 1978.

56. LERER R.J., KALAVSKY S.M.
Central nervous system disease associated with Mycoplasma pneumoniae infection. Report of five cases and review of the litterature.
Pediatrics, vol 52, 658, n° 5, Nov. 1973.

57. LIND KLAUS
Mucocutaneous reactions during Mycoplasma pneumoniae infection.
LANCET 1 (8065) : 655. 25/3/78.

58. LIND K., ZOFFMANN H., LARSEN S.O., JESSEN O.
Mycoplasma pneumoniae infection associated with affection of the central nervous system.
Acta Med. Scand. 205 : 325-332, 1979.

59. LYELL A.
The rôle of Mycoplasma pneumoniae infection in erythema multiforme.
Proc. Royal Soc. Med. 1968, 61, 1330.

60. MAC FARLANE J.T., NEALE I.A.
Rapid diagnosis of Mycoplasma pneumoniae : a reminder.
Br. Med. J. 13/01/1979, p. 124.

61. MANTZ J.M. et coll.
Grippes malignes et pneumopathies à Mycoplasma pneumoniae avec évolution fibrogène.
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 553-564.

62. MARDH P.A., SKUDE G., AKERMAN M., URSING B.
Mycoplasma pneumoniae infection : a cause of acute pancreatitis and non specific, reactive hepatitis in man and experimentally infected animals.
Colloque Inserm 1974, **33**, 403-410.

63. MARESH H., KLIMER J.J., QUINTILIANI R.
Myocardial dysfunction and hemolytic anemia in a patient with mycoplasma pneumoniae infection.
CHEST 71 (3) : 403-413, Mar. 1977.

64. MIGUERES J., JOVER A.
Pneumonies à Mycoplasma pneumoniae.
Rev. Prat. 1974, **24**, 37, 3297-3308.

65. MIGUERES J., JOVER A., JUTEAU B.
La pathologie respiratoire à Mycoplasma pneumoniae et ses intrications dans un service hospitalier de pneumologie adulte. (à propos de 41 observations).
Sem. Hôp. Paris 1976, **52**, n° 14, 899-900.

66. MIGUERES J., JOVER A., JUTEAU B., LEFEVRE J.C., DIDIER J., LARENG M.P.
Bronchopneumopathies à Mycoplasma pneumoniae de l'adulte. (50 observations).
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 661-664.

67. MILTON J. et al.
Péricardites et périmyocardites associées à une infection active par le Mycoplasma pneumoniae.
Ann. Intern. Med. 86 (5) 544-548. Mai 1977.

68. MUFSON M.A., MANKO M.A., KINGSTON J.R. et CHANOCK R.M.
Eaton agent pneumonia, clinical features.
JAMA. 1961, **178**, 369-374.

69. MUSE K.E., POWELL D.A., COLLIER A.M.
Mycoplasma pneumoniae in hamster tracheal organ culture studied by scanning electron microscopy.
Infect. Immun. 1976, 13, 229-237.

70. NAFTALIN J.M., WELLISH G., KAHANA Z. and coll.
Mycoplasma pneumoniae septicemia.
JAMA 1974, 228, 565.

71. NIITU Y., HASEGAWA S., SUETAKE T., KUBOTA H., KOMATSU S., HORIKAWA M.
Resistance of Mycoplasma pneumoniae to erythromycin and other antibiotics.
J. Pediatrics, 1970, 76, 438.

72. NIITU Y., HASEGAWA S., KUBOTA H.
In vitro, development of resistance to erythromycin, other macrolide antibiotics and lincomycin in Mycoplasma pneumoniae.
Antimicrob. Agents chemother., 1974, 5, 513.

73. NILSSON I.M., RAUSING A., DENNEBERT T., CHRISTENSSON P.
Intravascular coagulation and acute renal failure in a child with Mycoplasma infection.
Acta Med. Scand., **189**, 359-365, 1971.

74. NOCARD et ROUX
Le microbe de la péripneumonie.
Ann. Inst. Pasteur. 1898, **12**, 240-262.

75. NOWAK J.
Morphologie, nature et cycle évolutif du microbe de la péripneumonie des bovidés.
Ann. Inst. Pasteur 1929, **43**, 1330-1352.

76. PARVIN H., AZIMI M.D., KATALIN I., KORANYI M.D.T.
Mycoplasma pneumoniae infections in a family.
A description with comments.
Clinical pediatrics vol 16, n° 12, Déc. 1977.

77. PEROL Y. et LATRILLE J.
Diagnostic biologique des infections humaines à mycoplasmes.
Med. et Mal. infect. 1975, 5-5, 265 à 276.

78 a. PEROL Y.
Traitement et prophylaxie des infections à Mycoplasma pneumoniae.
Rev. fr. Mal. Resp. 1977, 5, 643-648.

78 b. PEYRAMOND D.
Place de la coagulation intravasculaire dans l'évolution maligne des maladies infectieuses.
Thèse médecine Lyon 1976, n° 224.

79 PONKA Antti
Clinical and laboratory manifestations in patients with serological evidence of Mycoplasma pneumoniae infection.
Scand. J. Infect. Dis. 10 : 271-275, 1978.

80 PONKA Antti
Carditis associated with Mycoplasma pneumoniae infection.
Acta Med Scand 206 : 77-86, 1979.

81 PONKA Antti
Arthritis associated with Mycoplasma pneumoniae infection.
Scand J. Rheumatol. 8 (1). 27-32, 1979.

82 POUPLARD F. et coll.
Le syndrome d'aphasie acquise avec épilepsie est-il une complication du Mycoplasma pneumoniae ?
Nouv. Presse Med. 7 (33) : 2970, 30 sept. 1978.

83. RAZIN S., PRESCOTT B., CHANOCK R.M.
Immunogenicity of Mycoplasma pneumoniae glycolipids : a novel approach to the production of antisera to membrane lipids.
Proc. Nat. Acad. Sci. USA, 1970, 67, 590-597.

84 a. REIMAN
JAMA 1938, 111, 2377.

84 b. RUHRMANN G., HOLTHUSEN W.
Mycoplasma infection and erythromycin therapy in childhood
Scot. Med. J., 1977, 22 : 401.

85. RYKNER G.
Le test d'inhibition de la fermentation du glucose dans les infections à Mycoplasma pneumoniae.
La presse médicale 10/1/1970, n° 2. p. 70.

86. SEPETJAN M., CETRE J.C.
Mycoplasmas et mycoplasmoses humaines.
Lyon médical 1980, **243**, 3, 111-121.

87. SCHIEFER H.G., KRAUSS H., BRUNNER H., GERHARDT U.
Ultrastructural visualization of anionic sites on mycoplasma membranes by polycationic ferritin.
J. Bacteriol., 1976, 127, 461-468.

88. SMITH T.F., HERRMANN E.C.
Possible influence of antibiotic therapy on usefulness of metabolic inhibition test for diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections.
Appl. Microbiol., 1971, 21, 160.

89. SOBESLAVSKY O., SYRUCE K.L., BRUCKOC A.M., ABRAHAMOVIC M.
The etiologic rôle of mycoplasma pneumoniae in otitis media in children.
Pediatrics, 1965, **35**, 652-657.

90. SOBESLAVSKY O., PRESCOTT B., CHANOCK R.M.
Adsorption of Mycoplasma pneumoniae neuraminic acid receptors of various cells and possible rôle in virulence.
J. Bacteriol., 1968, 96, 695-705.

91. SOLANKI D.L., BERDOFF R.L.
Severe Mycoplasma pneumonia with pleural effusions in a patient with sickle cell hemoglobin c (SC) disease.
The am. J. of Med., vol 66, p. 707-709, Apr 1979.

92. SOKHEY J., SOLOVIEVA A.I., VASILIEVA V.I.
Induction of interferon in mice and cell cultures by Mycoplasma pneumoniae.
Acta virol., **21** : 485-489, 1977.

93. STERNER G., BIBERFELD G.
Central nervous system complications of Mycoplasma pneumoniae infection.
Scand. J. Infect. Dis., 1969, **1**, 203-208.

94. STOKES D., SIGLER A., KHOURI N.F., TALAMO R.C.
Unilateral hyperlucent lung (Swyer - James syndrôm) after severe Mycoplasma pneumoniae infection.
Am. Rev. Resp. Dis. 117 (1) : 145-152 Jan 1978.

95. SWIFT P.G.F., STEVENS D.W.
Mucocutaneous reactions during Mycoplasma pneumoniae infection.
LANCET 1 (8073) : 1104-5. 20/5/1978.

96. TAYLOR P.
Evaluation of an indirect haemagglutination kit for the rapid serological diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections.
J. of Clin. Path. 1979, **32**, 280-283.

97. TAYLOR-ROBINSON D., GUMPEL J.M., HILL A., SWANNELL A.J.
Isolation of Mycoplasma pneumoniae from the synovial fluid of a hypogammaglobulinaemic patient in a survey of patients with inflammatory polyarthritis.
Ann. Rheum Dis 37 (2) : 180-2, Apr 1978.

98. THOMAS M., JONES M., RAY S. and coll.
Mycoplasma pneumoniae in a tubo-ovarien abcess.
LANCET, 1975, 18, 774-775.

99. VITULLO B.D., O'REGAN S., de CHADAREVIAN J.P., KAPLAN B.S.
Mycoplasma pneumoniae associated with acute glomerulo-nephritis.
NEPHRON 21 (5) : 284-8, 1978.

100. WATSON G.I., O.B.E.
The treatment of Mycoplasma Pneumoniae infections.
Scot. Med. J., 1977, 22 : 361.

***

Association Corporative des Etudiants en Médecine de Lyon
8, avenue Rockefeller - 69373 LYON Cedex 2 - Tél. (7) 874-33-47